

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/002389

International filing date: 17 February 2005 (17.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-041407
Filing date: 18 February 2004 (18.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 14 April 2005 (14.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

18.02.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2004年 2月 18日

出願番号
Application Number: 特願 2004-041407

[ST. 10/C]: [JP 2004-041407]

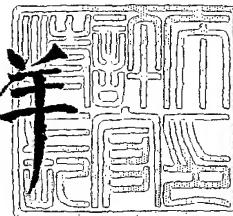
出願人
Applicant(s): 杏林製薬株式会社

2005年 3月 31日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川

洋



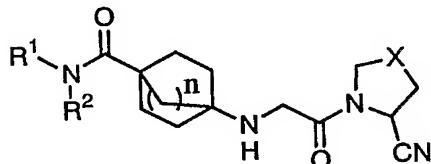
【書類名】 特許願
【整理番号】 KR04013
【提出日】 平成16年 2月18日
【あて先】 特許庁長官 今井 康夫 殿
【発明者】
 【住所又は居所】 栃木県小山市美しが丘 3-33-2
 【氏名】 福田 保路
【発明者】
 【住所又は居所】 栃木県下都賀郡野木町 5095-301
 【氏名】 朝比奈 由和
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県さいたま市浦和区針ヶ谷 4-2-60-506
 【氏名】 片山 悟
【発明者】
 【住所又は居所】 栃木県下都賀郡野木町友沼 6095-117
 【氏名】 濵江 卓
【発明者】
 【住所又は居所】 栃木県小山市美しが丘 3-9-7
 【氏名】 村上 浩二
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県古河市本町 1-2-1-407
 【氏名】 井出 智広
【特許出願人】
 【識別番号】 000001395
 【氏名又は名称】 杏林製薬株式会社
 【代表者】 萩原 郁夫
【代理人】
 【識別番号】 100067541
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 岸田 正行
【選任した代理人】
 【識別番号】 100108361
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 小花 弘路
【選任した代理人】
 【識別番号】 100087398
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 水野 勝文
【選任した代理人】
 【識別番号】 100103506
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 高野 弘晋
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 044716
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

一般式 (1)

【化1】



(1)

[式中、R¹およびR²は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、置換されていてもよいC₃～C₆のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよいアリールエチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環、またはNR³R⁴（式中R³およびR⁴は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、置換されていてもよいC₃～C₆のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環および置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環を示す、あるいはR³とR⁴は互いに結合して環を形成していてもよい）、あるいはR¹とR²は互いに結合して環を形成していてもよい、を示し、

Xは、CH₂、CHF、CF₂、CHOH、SまたはOを示し、

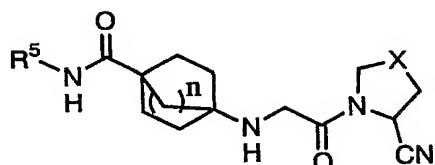
nは1、2または3を示す。]

で表されるビシクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩。

【請求項2】

一般式 (2)

【化2】



(2)

[式中、R⁵は、置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、置換されていてもよいC₃～C₆のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよいアリールエチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環、またはNR³R⁴（式中R³およびR⁴は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、置換されていてもよいC₃～C₆のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環および置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環を示す、あるいはR³とR⁴は互いに結合して環を形成していてもよい）、を示し、

Xは、CH₂、CHF、CF₂、CHOH、SまたはOを示し、

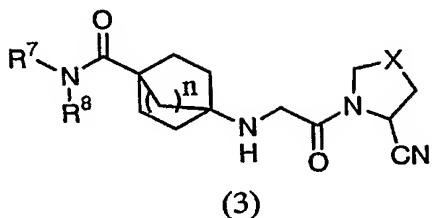
nは1、2または3を示す。]

で表される請求項1記載のビシクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩。

【請求項3】

一般式 (3)

【化3】



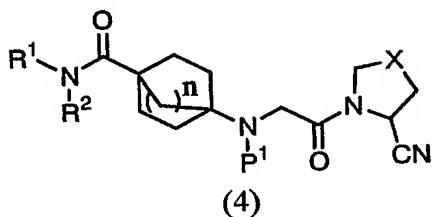
[式中、R⁷およびR⁸は同一または異なって、置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、置換されていてもよいC₃～C₆のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよいアリールエチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環、またはNR³R⁴（式中R³およびR⁴は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、置換されていてもよいC₃～C₆のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環および置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環を示す、あるいはR³とR⁴は互いに結合して環を形成してもよい）、あるいはR⁷とR⁸は互いに結合して環を形成してもよい、を示し、Xは、CH₂、CHF、CF₂、CHOH、SまたはOを示し、nは1、2または3を示す。]

で表される請求項1記載のビシクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩。

【請求項4】

一般式 (4)

【化4】



[式中、R¹およびR²は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、置換されていてもよいC₃～C₆のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよいアリールエチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環、またはNR⁴R⁵（R⁴およびR⁵は同一または異なる、水素原子、置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、置換されていてもよいC₃～C₆のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環および置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環を示す、あるいはR⁴とR⁵は互いに結合して環を形成してもよい）、あるいはR¹とR²は互いに結合して環を形成してもよい、を示し、

Xは、CH₂、CHF、CF₂、CHOH、SまたはOを示し、

nは1、2または3を示し、

P¹は、アミノ基の保護基を示す。]

で表される請求項1記載のビシクロアミド誘導体の製造中間体。

【請求項5】

請求項1記載のビシクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬。

【請求項6】

請求項1記載のビシクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩を有効成分

として含有することを特徴とするDPP-IV阻害剤。

【請求項7】

請求項1記載のビシクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩を有効成分とすることを特徴とするDPP-IVが関与する疾患の治療剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】ビシクロアミド誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-IV) 阻害活性を有し、II型糖尿病などのDPP-IVが関与する疾患の予防および/または治療に有用なビシクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩に関する。

【背景技術】

【0002】

ジペプチジルペプチダーゼIV (EC 3.4.14.5、以下、DPP-IVまたはCD26) は、N末端から2番目にプロリンまたはアラニンを有するポリペプチド鎖から、Xaa-ProまたはXaa-Ala (Xaaは任意のアミノ酸を示す) で表されるジペプチドをC末端側で特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの1種である。

【0003】

DPP-IVの生体内における機能の1つとして、グルカゴン様ペプチド-1 (以下、GLP-1) のN末端にあるHis-Alaのジペプチドを加水分解することによってGLP-1を不活性化することが知られている (非特許文献1)。それに加えて、DPP-IVによって不活性化された不活性型GLP-1がGLP-1受容体に対して拮抗作用を示すことにより、GLP-1の生理的作用がさらに減弱すると考えられている (非特許文献2)。GLP-1は主として小腸腸管上皮に存在する内分泌細胞であるL細胞から分泌されるペプチドホルモンであり、グルコース濃度依存的に膵臓ランゲルハンス島に存在する β 細胞に作用してインスリンの放出を促進することにより、血糖を降下させている (非特許文献3、4)。またGLP-1は、インスリンの生合成を亢進し、 β 細胞の増殖も促すことから、 β 細胞の維持にとっても欠くことのできない因子である (非特許文献5、6)。さらにGLP-1には末梢組織において糖の利用を亢進する作用や、GLP-1の脳室内投与による摂食抑制作用、消化管運動抑制作用が報告されている (非特許文献7-10)。

【0004】

DPP-IVの酵素活性を阻害する物質は、その阻害作用により内在性のGLP-1の分解を抑制することでGLP-1の作用を高め、その結果インスリン分泌を亢進して糖代謝を改善することができると考えられている。そのためDPP-IV阻害剤は、糖尿病、特にII型糖尿病に対する予防および/または治療剤となり得ることが期待されている (非特許文献11、12)。また糖代謝の低下によって惹起、あるいは増悪される他の疾患 (例えば糖尿病合併症、高インスリン血症、過血糖、脂質代謝異常、肥満など) における予防および/または治療に対する効果も期待されている。

【0005】

GLP-1の不活性化以外にもDPP-IVの生体内における役割や疾病との関係については以下のような報告がある。

【0006】

(a) DPP-IVの阻害剤またはその抗体が、HIVウイルスの細胞内への侵入を阻害する。HIV-1感染患者由来のT細胞では、CD26の発現が減少している (非特許文献13)。また、HIV-1Tatタンパクは、DPP-IVに結合する (非特許文献14)。

【0007】

(b) DPP-IVは免疫応答に関与する。

DPP-IVの阻害剤またはその抗体は、抗原刺激によるT細胞の増殖を抑制する (非特許文献15)。また、抗原刺激によりT細胞でのDPP-IVの発現が増加する (非特許文献16)。DPP-IVは、サイトカイン産生などのT細胞の機能に関与している (非特許文献17)。またDPP-IVは、T細胞表面でアデノシンデアミネース (ADA) と結合する (非特許文献18)。

【0008】

(c) 慢性関節リウマチ、乾癬および偏平苔蘚患者の皮膚の線維芽細胞において、DPP-IV

の発現が増加する（非特許文献19）。

【0009】

(d) 良性前立腺肥大の患者および前立腺組織のホモジネートにおいて、DPP-IV活性が亢進している（非特許文献20）。肺内皮に存在するDPP-IVは、ラットの肺転移性乳癌および前立腺癌に対して接着分子として作用する（非特許文献21）。

【0010】

(e) DPP-IV活性を欠損している変異型F344ラットは、野生型F344ラットと比較して血圧が低いこと、および腎臓でナトリウムの再吸収に重要な役目を担っているタンパクとDPP-IVが相互作用する（特許文献1、2）。

【0011】

(f) DPP-IV活性を阻害することによって、骨髄抑制性疾患の予防および/または治療が期待でき、DPP-IV活性剤が白血球数増加剤および/または感染症治療剤として期待できる（特許文献3）。

【0012】

これらの知見からDPP-IV阻害剤は、糖尿病（特にII型糖尿病）および/または糖尿病合併症以外のDPP-IVが関与する疾患の予防および/または治療剤となり得ることが期待される。例えば、HIV-1感染に基づくAIDS、臓器・組織移植における拒絶反応、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、炎症、アレルギー、骨粗鬆症、乾癬および偏平苔癬、良性前立腺肥大、乳癌および前立腺癌の肺転移抑制、高血圧、利尿、骨髄抑制の低減、白血球数増加、および感染症などに用いられる薬剤として有用であると考えられる。

【0013】

現在までにDPP-IV阻害剤として、（特許文献4-11）にピロリジン誘導体が、（特許文献12、13）にヘテロ環誘導体が、（特許文献14、15）にβアミノ酸誘導体が開示されている。

【0014】

また、（特許文献16）にDPP-IV阻害活性を有するビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体が1化合物のみ開示されているが、本発明は、当該米国特許とは構造、DPP-IV阻害活性の面からも全く異なるものである。また（特許文献17）には、本発明に構造上近似したビシクロ誘導体を示唆する記述が見られるが、その記述内容は具体的に本発明化合物を何ら説明しておらず、また、本発明化合物のいずれをも実施例によって説明しているものではない。

【0015】

これまでに開示されているDPP-IV阻害剤はいずれも、DPP-IV阻害活性、DPP-IV選択性、安定性、毒性、および体内動態において満足できるものではなく、優れたDPP-IV阻害剤が常に求められている。

【非特許文献1】American Journal of Physiology、271巻、E458-E464頁（1996年）

【非特許文献2】European Journal of Pharmacology、318巻、429-435頁（1996年）

【非特許文献3】European Journal Clinical Investigation、22巻、154頁（1992年）

【非特許文献4】Lancet、2巻、1300頁（1987年）

【非特許文献5】Endocrinology、42巻、856頁（1992年）

【非特許文献6】Diabetologia、42巻、856頁（1999年）

【非特許文献7】Endocrinology、135巻、2070頁（1994年）

【非特許文献8】Diabetologia、37巻、1163頁（1994年）

【非特許文献9】Digestion、54巻、392頁（1993年）

【非特許文献10】Dig. Dis. Sci.、43巻、1113頁（1998年）

【非特許文献11】Diabetes、47巻、1663-1670頁（1998年）

【非特許文献12】Diabetologia、42巻、1324-1331頁（1999年）

【非特許文献 13】 Journal of Immunology、149巻、3073頁 (1992年)
 【非特許文献 14】 Journal of Immunology、150巻、2544頁 (1993年)
 【非特許文献 15】 Biological Chemistry、305頁 (1991年)
 【非特許文献 16】 Scandinavian Journal of Immunology、33巻、737頁 (1991年)
 【非特許文献 17】 Scandinavian Journal of Immunology、29巻、127頁 (1989年)
 【非特許文献 18】 Science、261巻、466頁 (1993年)
 【非特許文献 19】 Journal of Cellular Physiology、151巻、378頁 (1992年)
 【非特許文献 20】 European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry、30巻、333頁 (1992年)
 【非特許文献 21】 Journal of Cellular Physiology、121巻、1423頁 (1993年)
 【特許文献 1】 WO 03/015775 パンフレット
 【特許文献 2】 WO 03/017936 パンフレット
 【特許文献 3】 WO 03/080633 パンフレット
 【特許文献 4】 WO 95/15309 パンフレット
 【特許文献 5】 WO 98/19998 パンフレット
 【特許文献 6】 WO 00/34241 パンフレット
 【特許文献 7】 WO 02/14271 パンフレット
 【特許文献 8】 WO 02/30890 パンフレット
 【特許文献 9】 WO 02/38541 パンフレット
 【特許文献 10】 WO 03/002553 パンフレット
 【特許文献 11】 US 02/0193390 公報
 【特許文献 12】 WO 02/062764 パンフレット
 【特許文献 13】 WO 03/004496 パンフレット
 【特許文献 14】 WO 03/000180 パンフレット
 【特許文献 15】 WO 03/004498 パンフレット
 【特許文献 16】 US 02/0193390 公報
 【特許文献 17】 WO 02/38541 パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

本発明が解決しようとする問題点は、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規な化合物、または薬理学的に許容されるその塩を提供することにある。また、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規な化合物、または薬理学的に許容されるその塩を含む医薬組成物、糖尿病およびその合併症の予防および/または治療剤あるいはDPP-IVが関与する疾患に対する予防および/または治療剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明は、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規なビシクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩を提供する。また、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規なビシクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩を含む医薬組成物、糖尿病およびその合併症の予防および/または治療剤あるいはDPP-IVが関与する疾患に対する予防および/または治療剤を提供する。

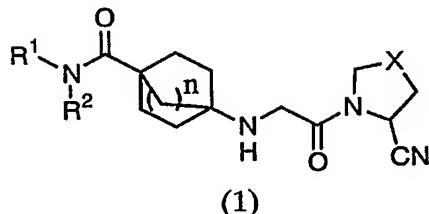
【0018】

すなわち本発明は、

1) 一般式 (1)

【0019】

【化1】



(1)

[式中、R¹およびR²は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、置換されていてもよいC₃～C₆のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよいアリールエチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環、またはNR³R⁴（式中R³およびR⁴は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、置換されていてもよいC₃～C₆のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環および置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環を示す、あるいはR³とR⁴は互いに結合して環を形成しててもよい）、あるいはR¹とR²は互いに結合して環を形成していてもよい、を示し、

Xは、CH₂、CHF、CF₂、CHOH、SまたはOを示し、

nは1、2または3を示す。]

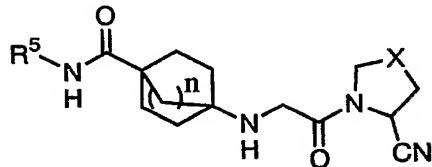
で表されるビシクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩、

【0020】

2) 一般式 (2)

【0021】

【化2】



(2)

[式中、R⁵は、置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、置換されていてもよいC₃～C₆のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよいアリールエチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環、またはNR³R⁴（式中R³およびR⁴は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、置換されていてもよいC₃～C₆のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環および置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環を示す、あるいはR³とR⁴は互いに結合して環を形成しててもよい）、を示し、

Xは、CH₂、CHF、CF₂、CHOH、SまたはOを示し、

nは1、2または3を示す。]

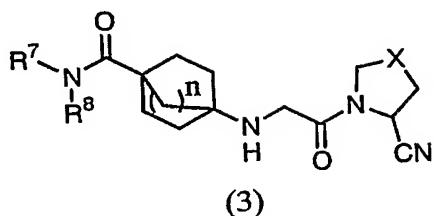
で表される1)に記載のビシクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩、

【0022】

3) 一般式 (3)

【0023】

【化3】



[式中、R⁷およびR⁸は同一または異なって、置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、置換されていてもよいC₃～C₆のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよいアリールエチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環、またはNR³R⁴（式中R³およびR⁴は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、置換されていてもよいC₃～C₆のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環および置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環を示す、あるいはR³とR⁴は互いに結合して環を形成してもよい）、あるいはR⁷とR⁸は互いに結合して環を形成してもよい、を示し、

Xは、CH₂、CHF、CF₂、CHOH、SまたはOを示し、

nは1、2または3を示す。]

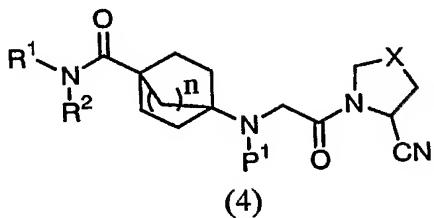
で表される1)に記載のビシクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩、

【0024】

4) 一般式 (4)

【0025】

【化4】



[式中、R¹およびR²は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、置換されていてもよいC₃～C₆のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよいアリールエチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環、NR⁴R⁵（R⁴およびR⁵は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、置換されていてもよいC₃～C₆のシクロアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環および置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環を示す、あるいはR⁴とR⁵は互いに結合して環を形成してもよい）、あるいはR¹とR²は互いに結合して環を形成してもよい、を示し、

Xは、CH₂、CHF、CF₂、CHOH、SまたはOを示し、

nは1、2または3を示し、

P¹は、アミノ基の保護基を示す。]

で表される1)に記載のビシクロアミド誘導体の製造中間体、

【0026】

5) 1)に記載のビシクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬、

6) 1)に記載のビシクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩を有効成

分として含有することを特徴とするDPP-IV阻害剤、

7) 1) 記載のビシクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩を有効成分とすることを特徴とするDPP-IVが関与する疾患の治療剤、に関するものである。

【0027】

ここで置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、C₁～C₆のアルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基、C₁～C₆のアルキルカルボニル基、C₁～C₆のアルコキシカルボニル基、C₁～C₆のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換のC₁～C₆のアルキルアミノ基、1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい4～9員の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、C₁～C₆のアルキルカルボニルアミノ基、C₁～C₆のアルコキシカルボニルアミノ基、C₁～C₆のアルキルスルホニルアミノ基、および置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基などから選ばれた1～5個の置換基を有していてもよいC₁～C₆のアルキル基（メチル基、シクロプロピルメチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、ブチル基、t-ブチル基、およびヘキシル基など）を意味する。

【0028】

置換されていてもよいC₃～C₆のシクロアルキル基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、C₁～C₆のアルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基、C₁～C₆のアルキルカルボニル基、C₁～C₆のアルコキシカルボニル基、C₁～C₆のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換のC₁～C₆のアルキルアミノ基、1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい4～9員の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、C₁～C₆のアルキルカルボニルアミノ基、C₁～C₆のアルコキシカルボニルアミノ基、C₁～C₆のアルキルスルホニルアミノ基、および置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基などから選ばれた1～5個の置換基を有していてもよいC₃～C₆のシクロアルキル基（シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、およびシクロヘキシル基など）を意味する。

【0029】

置換されていてもよいアリールメチル基とは、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、ヒドロキシル基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいC₁～C₆のアルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基、C₁～C₆のアルキルカルボニル基、C₁～C₆のアルコキシカルボニル基、C₁～C₆のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換の置換されていてもよいC₁～C₆のアルキルアミノ基、置換されていてもよいアリールアミノ基、1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい4～9員の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、C₁～C₆のアルキルカルボニルアミノ基、C₁～C₆のアルコキシカルボニルアミノ基、C₁～C₆のアルキルスルホニルアミノ基、および置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基などから選ばれた1～5個の置換基を有していてもよいアリールメチル基（フェニルメチル基、ナフチルメチル基、ピリジルメチル基、キノリルメチル基、およびインドリルメチル基など）を意味する。

【0030】

置換されていてもよいアリールエチル基とは、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、ヒドロキシル基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいC₁～C₆のアルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基、C₁～C₆のアルキルカルボニル基、C₁～C₆のアルコキシカルボニル基、C₁～C₆のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換の置換されていてもよいC₁～C₆のアルキルアミノ基、置換されていてもよいアリールアミノ基、1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい4～9員の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、C₁～C₆のアルキルカルボニルアミノ基、C₁～C₆のアルコキシカルボニルアミノ基、C₁～C₆のアルキルスルホニルアミノ基、および置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基などから選ばれた1～5個の置換基を有していてもよいアリールエチル基（1-フェネチル基、2-フェネチル基、1-ナフチルエチル基、および2-ナフチルエチル基など）を意味する。

【0031】

置換されていてもよい芳香族炭化水素とは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、ニトロ基、C₁～C₆のアルコキシ基、C₁～C₆のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換のC₁～C₆のアルキルアミノ基、1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい4～9員の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、C₁～C₆のアルキルカルボニルアミノ基、C₁～C₆のアルキルスルホニルアミノ基、および置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基などから選ばれた1～5個の置換基を有していてもよい芳香族炭化水素(ベンゼン環、ナフタレン環、およびアントラセン環など)を意味する。

【0032】

置換されていてもよい芳香族ヘテロ環とは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、ニトロ基、C₁～C₆のアルコキシ基、C₁～C₆のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換のC₁～C₆のアルキルアミノ基、1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい4～9員の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、C₁～C₆のアルキルカルボニルアミノ基、C₁～C₆のアルキルスルホニルアミノ基、および置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基などから選ばれた1～5個の置換基を有していてもよい芳香族ヘテロ環

(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子の中から任意に選ばれた1～3個のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香族単環式複素環、あるいは9員または10員の芳香族縮合複素環、例えばピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、トリアジン環、キノリン環、ナフチリジン環、キナゾリン環、アクリジン環、ピロール環、フラン環、チオフェン環、イミダゾール環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、インドオール環、ベンゾフラン環、ベンゾチアゾール環、ベンズイミダゾール環、およびベンゾオキサゾール環など)を意味する。

【0033】

置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環とは、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、ヒドロキシル基、シアノ基、置換されていてもよいC₁～C₆のアルコキシ基、C₁～C₆のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換の置換されていてもよいC₁～C₆のアルキルアミノ基、1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい4～9員の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、C₁～C₆のアルキルカルボニルアミノ基、C₁～C₆のアルコキシカルボニルアミノ基、C₁～C₆のアルキルスルホニルアミノ基、および置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基などから選ばれた1～5個の置換基を有していてもよい脂肪族ヘテロ環(窒素原子、酸素原子、および硫黄原子の中から任意に選ばれた1～3個のヘテロ原子を含む4～7員の脂肪族単環式複素環、あるいは9員または10員の脂肪族縮合複素環、例えばアゼチジン環、ピロリジン環、テトラヒドロフラン環、ピペリジン環、モルホリン環、およびピペラジン環など)を意味する。

【0034】

置換されていてもよいC₁～C₆のアルコキシ基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、C₁～C₆のアルコキシ基、C₁～C₆のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換のC₁～C₆のアルキルアミノ基、1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい4～9員の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、C₁～C₆のアルキルカルボニルアミノ基、C₁～C₆のアルキルスルホニルアミノ基、および置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基などから選ばれた1～5個の置換基を有していてもよいC₁～C₆のアルコキシ基(メトキシ基、エトキシ基、ブトキシ基、およびヘキシルオキシ基など)を意味する。

【0035】

アミノ基の保護基とは、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、アセチル基、ベンジル基、および2, 4, 6-トリメトキシベンジル基を意味する。

【0036】

R1およびR2、R3およびR4、ならびにR7およびR8が互いに結合して形成する環とは、脂肪

族ヘテロ環（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子の中から任意に選ばれた1～3個のヘテロ原子を含む4～7員の脂肪族単環式複素環、あるいは9員または10員の脂肪族縮合複素環、例えばアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、モルホリン環、およびピペラジン環など）、脂肪族ヘテロ環（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子の中から任意に選ばれた1～3個のヘテロ原子を含む4～7員の脂肪族単環式複素環、あるいは9員または10員の脂肪族縮合複素環、例えばアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、モルホリン環、およびピペラジン環など）のベンゾアナログ、イミダゾール環、およびベンズイミダゾール環などを意味する。ここでハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を意味する。

【0037】

本発明の好ましい化合物としては、

(2S, 4S)-1-[N-(4-カルバモイルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル、

(2S)-1-[N-(4-カルバモイルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル、

等が例示できる。

【発明の効果】

【0038】

本発明化合物は優れたDPP-IV阻害活性を有する新規な化合物であり、糖尿病およびその合併症の予防および/または治療剤あるいはDPP-IVが関与する疾患に対する予防および/または治療剤を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0039】

本発明化合物が薬理学上許容な塩を形成する場合、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、および燐酸などの無機酸、または酢酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、パルミチン酸、およびトリフルオロ酢酸などの有機酸との塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩、および亜鉛塩などの金属塩、アンモニウム塩およびテトラメチルアンモニウム塩などのアンモニウム塩、モルホリン、およびピペリジンなどとの有機アミン塩、およびグリシン、リジン、アルギニン、フェニルアラニンおよびプロリンなどのアミノ酸との付加塩が例示できる。

【0040】

上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩には、1個または2個以上の不斉中心に基づく複数の光学異性体が存在し得るが、本発明はこれらの光学異性体もしくはジアステレオ異性体のいずれをも含み、またそれらの任意の比率を示す混合物またはラセミ体をも含むものである。また、上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩に二重結合を含む場合には、その配置はZまたはEのいずれであってもよく、これらの任意の比率を示す混合物をも本発明に含まれる。さらには、上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩の中には互変異性体や回転異性体が存在し得るものがあるが、それらの異性体およびそれらの任意の比率を示す混合物をも本発明に含まれる。

【0041】

上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩は、分子内塩や付加物、それらの溶媒和物あるいは水和物などのいずれも含むものである。

【0042】

上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩は、単独で、または一種以上の製剤上許容される補助剤と共に医薬組成物として用いることができ、薬理学上許容される担体、賦形剤（例えば、デンプン、乳糖、リン酸カルシウム、または炭酸カルシウムなど）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムタルク、またはステアリン酸など）、結合剤（例えば、デンプン、結晶セルロース、カルボキシメチル

セルロース、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、またはアルギン酸など)、崩壊剤(例えば、タルク、またはカルボキシメチルセルロースカルシウムなど)、希釈剤(例えば、生理食塩水、グルコース、マンニトール、またはラクトースなどの水溶液など)などと混合し、通常の方法により錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、アンプル剤または注射剤などの形態で経口的または非経口的に投与することができる。投与量は上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩の種類、投与方法、患者の年齢、体重、症状などにより異なるが、通常、人を含む哺乳動物に対して上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩として0.0001~1000mg/kg/日である。投与は例えば1日1回または数回に分割して投与する。

【0043】

上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩は、必要であれば一種以上のDP-P-IV阻害剤以外の糖尿病治療剤と併用することができる。本発明化合物またはその塩と併用される糖尿病治療剤としては、インスリンやその誘導体、GLP-1やその誘導体、その他他の経口糖尿病治療剤が挙げられる。経口糖尿病治療剤としては、スルホニルウレア系糖尿病治療剤、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進剤、ビグアナイド系糖尿病治療剤、 α -グリコシダーゼ阻害剤、グルカゴンアンタゴニスト、GLP-1アゴニスト、PPARアゴニスト、 β 3アゴニスト、SGLT阻害剤、PKC阻害剤、グルカゴンシンテースキナーゼ-3(GSK-3)阻害剤、プロテインチロシンホスファターゼ-1B(PTP-1B)阻害剤、カリウムチャネルオーブナー、インスリン増感剤、グルコース取込み調節剤、脂質代謝作用剤、食欲抑制剤などがあげられる。

【0044】

これらのうちGLP-1やその誘導体としては、ベタトロピン、またはNN-2211などが挙げられ、スルホニルウレア系糖尿病治療剤としては、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド、またはグリビジドなどが挙げられ、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進剤としては、ナテグリニド、レパグリニド、ミチグリニド、またはJTT-608などが挙げられ、ビグアナイド系糖尿病治療剤としては、メトホルミンなどが挙げられ、 α -グリコシダーゼ阻害剤としては、ボグリボースまたはミグリトールなどが挙げられ、PPARアゴニストとしては、トログリタゾン、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、シグリタゾン、KRP-297(MK-767)、イサグリタゾン、GI-262570、JTT-501などが挙げられ、 β 3アゴニストとしては、AJ-9677、YM-178、またはN-5984などが挙げられる。

【0045】

本発明化合物(1)は、種々の合成法によって製造することができる。本発明化合物(1)は通常の分離手段(例えば抽出、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)によって単離、精製することができる。また、得られた化合物が塩を形成する様な場合には、通常の方法あるいはそれに準ずる方法(例えば中和等)によって各種の塩を製造することができる。

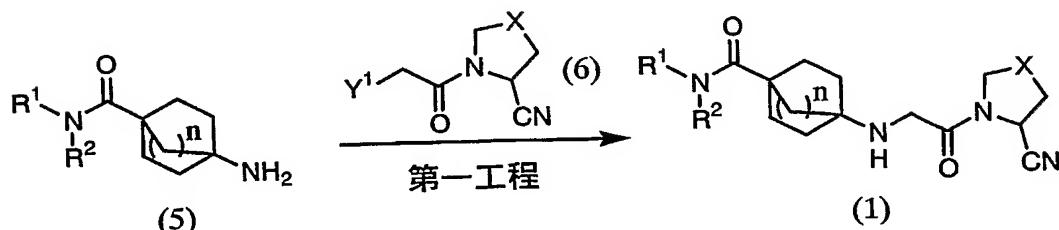
【0046】

次に、本発明化合物およびその塩の代表的な製造工程について説明する。

A法

【0047】

【化5】



【0048】

A法第一工程

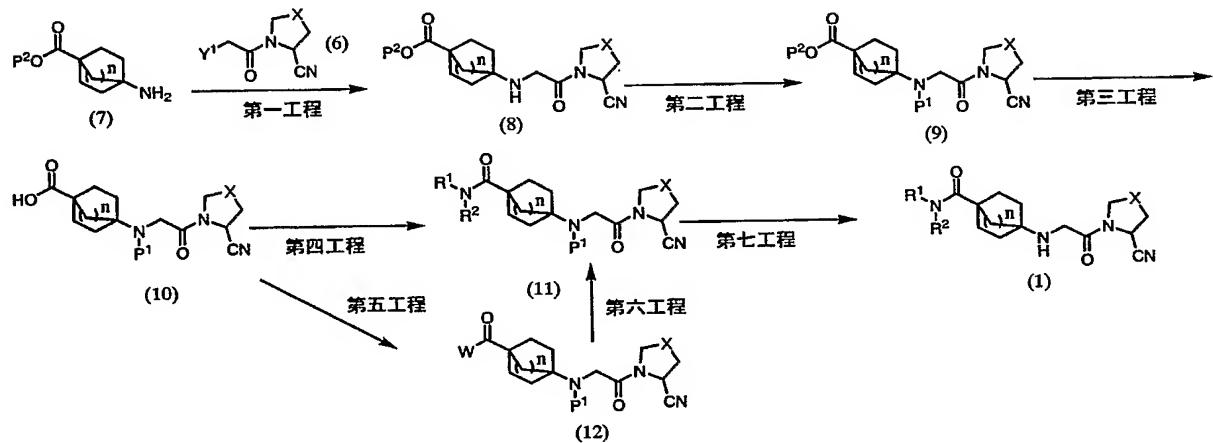
本工程は、一般式(5)（式中、R¹、R²およびnは前記に同じ）で表されるビシクロアミン誘導体に、一般式(6)（式中、Y¹はClおよびBrを表す。Xは前記に同じ）で表されるハロ酢酸誘導体を反応させて、一般式(1)（式中、R¹、n、およびXは前記に同じ）で表される請求項1記載のビシクロアミド誘導体を製造する工程である。本反応は、塩基の存在下または非存在下に行われる。本反応に塩基を用いる場合には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基や、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N,N,N-テトラメチルエチレンジアミン、ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、ホスファゼンベースまたはペンタイソプロピルグアニジンなどの有機塩基が例示できる。本反応に触媒を用いる場合には、テトラブチルアンモニウムプロミド、テトラブチルアンモニウムヨージド、ベンジルトリエチルアンモニウムプロミド、臭化リチウム、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウム、臭化セシウム、ヨウ化セシウムなどの関連移動触媒または無機塩が例示できる。本反応に用いられる溶媒としては、反応に関与しない不活性な溶媒、例えばアセトン、エタノール、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドンなどが用いられる。反応は0～150℃で円滑に進行する。

【0049】

B法

【0050】

【化6】



【0051】

B法第一工程

本工程は、一般式(7)（式中、P²はカルボキシル基の保護基を表す、nは前記に同じ）で表されるビシクロアミン誘導体に、一般式(6)（式中、XおよびY¹は前記に同じ）で表されるハロ酢酸誘導体を反応させて、一般式(8)（式中、P²、nおよびXは前記に同じ）で表される請求項1記載のビシクロアミド誘導体を製造する工程である。本反応は、塩基の存在下または非存在下に行われる。本反応に塩基を用いる場合には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基や、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N,N,N-テトラメチルエチレンジアミン、ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、ホスファゼンベースまたはペンタイソプロピルグアニジンなどの有機塩基が例示できる。本反応に触媒を用いる場合には、テトラブチルアンモニウムプロミド、テトラブチルアンモニウムヨージド、ベンジルトリエチルアンモニウムプロミド、臭化リチウム、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウム、臭化セシウム、ヨウ化セシウムなどの関連移動触媒

または無機塩が例示できる。本反応に用いられる溶媒としては、反応に関与しない不活性な溶媒、例えばアセトン、エタノール、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドンなどが用いられる。反応は0～150℃で円滑に進行する。

【0052】

B法第二工程

本工程は、一般式(8) (式中、P²、nおよびXは前記に同じ)で表されるビシクロアミド誘導体の2級アミノ基を保護して、一般式(9) (式中、P¹はアミノ基の保護基を表す、P²、nおよびXは前記に同じ)で表される請求項1記載のビシクロアミド誘導体を製造する工程である。2級アミノ基の保護基であるP¹としては、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基などが例示でき、それぞれ公知の方法によって導入される。例えば、P¹が*t*-ブトキシカルボニル基である場合、一般式(8) (式中、P²、nおよびXは前記に同じ)で表されるビシクロアミド誘導体に、ジ-*t*-ブチルジカルボネートを、トリエチルアミンやN, N-ジメチルアミノピリジンの存在下または非存在下で反応させることにより、容易に製造することができる。P¹がベンジルオキシカルボニル基である場合、一般式(8) (式中、P²、nおよびXは前記に同じ)で表されるビシクロアミド誘導体に、ベンジルオキシカルボニルクロライドを、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、または炭酸カリウムの存在下で反応させることにより、容易に製造することができる。P¹がトリフルオロアセチル基である場合、一般式(8) (式中、P²、nおよびXは前記に同じ)で表されるビシクロアミド誘導体に、無水トリフルオロ酢酸を、トリエチルアミンや4-ジメチルアミノピリジンの存在下で反応させることにより、容易に製造することができる。

【0053】

B法第三工程

本工程は、一般式(9) (式中、P²、P¹、nおよびXは前記に同じ)で表されるビシクロアミド誘導体のカルボキシル基の保護基であるP²を、除去して一般式(10) (式中、P¹、nおよびXは前記に同じ)で表される請求項1記載のビシクロアミド誘導体を製造する工程である。P²の除去は公知の方法によって実施できる。例えば、P²が*t*-ブチル基である場合、トリフルオロ酢酸や塩化水素-ジオキサン溶液などを用いることにより、容易に除去することができる。また、P²がベンジル基である場合、パラジウム炭素と水素やパラジウム炭素と蟻酸アンモニウムの組み合わせによる方法で、容易に除去することができる。また、P²がテトラハイドロピラニル基である場合、酢酸やp-トルエンスルホン酸、または塩酸などにより、容易に除去することができる。

【0054】

B法第四工程

本工程は、一般式(10) (式中、P¹、nおよびXは前記に同じ)で表されるビシクロアミド誘導体と、R¹R²NH (式中、R¹、R²は前記に同じ)で表されるアミン誘導体を、縮合剤の存在下でアミド化して、一般式(11) (式中、R¹、R²、P¹、nおよびXは前記に同じ)で表される請求項4記載のビシクロアミド誘導体を製造する工程である。本工程のアミド化反応の縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、3-エチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI)、ジメチルイミダゾリニウムクロライド(DMC)、クロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチル、またはピバロイルクロライドなどが挙げられ、これらは固体状、液体状または適当な溶媒に溶かした溶液として添加される。本縮合反応において塩基を用いる場合には、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸カリウムなどのアルカリ炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンまたは1, 8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレンなどの3級アミン類が例示できる。本縮合反応に用いる溶媒としては反応に関与しない不活性な溶媒、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメ

チルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、トルエン、ジクロロメタンなどが用いられる。本縮合反応は-20～150℃で円滑に進行する。

【0055】

B法第五工程

本工程は、一般式(10) (式中、P¹、nおよびXは前記に同じ)で表されるビシクロアミド誘導体を、一般式(12) [式中、Wは反応性残基(例えばハロゲン原子、1-イミダゾリル基、4-ニトロフェノキシ基、ペンタフルオロフェノキシ基、コハク酸イミドイルオキシ基、または1-ベンゾトリアゾリルオキシ基(または1-ベンゾトリアゾリル3-オキシド基)などで表されるカルボン酸のハライド、カルボン酸のイミダゾリド、カルボン酸の活性エステル)を表す、P¹、nおよびXは前記に同じ]で表されるビシクロ誘導体に変換する工程である。本工程は、公知の方法によって容易に実施できる。例えば、Wがコハク酸イミドイルオキシ基の場合、一般式(10) (式中、P¹、nおよびXは前記に同じ)で表されるビシクロアミド誘導体と、N-ヒドロキシコハク酸を縮合剤の存在下で反応させることにより、容易に製造することができる。また、Wがベンゾトリアゾリルオキシ基または1-ベンゾトリアゾリル3-オキシド基の場合、一般式(10) (式中、P¹、nおよびXは前記に同じ)で表されるビシクロアミド誘導体と、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを縮合剤の存在下で反応させることにより、容易に製造することができる。本工程で用いられる縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、3-エチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI)、ジメチルイミダゾリニウムクロライド(DMC)、クロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチル、またはピバロイルクロライドなどが挙げられ、これらは固体状、液体状または適当な溶媒に溶かした溶液として添加される。本縮合反応において塩基を用いる場合には、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸カリウムなどのアルカリ炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンまたは1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレンなどの3級アミン類が例示できる。本縮合反応に用いる溶媒としては反応に関与しない不活性な溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、トルエン、ジクロロメタンなどが用いられる。本縮合反応は-20～150℃で円滑に進行する。一般式(12) [式中、W、P¹、nおよびXは前記に同じ]で表されるビシクロ誘導体は、単離精製して次工程に用いることも、単離せずに粗製のまま次工程に用いることもできる。

【0056】

B法第六工程

本工程は、一般式(12) [式中、W、P¹、nおよびXは前記に同じ]で表されるビシクロアミド誘導体と、R¹R²NH (式中、R¹、R²は前記に同じ)で表されるアミン誘導体を反応させて、一般式(11) (式中、R¹、R²、P¹、nおよびXは前記に同じ)で表される請求項4記載のビシクロアミド誘導体を製造する工程である。本反応に塩基を用いる場合には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基や、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N,N,N-テトラメチルエチレンジアミン、ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、ホスファゼンベースまたはペンタイソプロピルグアニジンなどの有機塩基が例示できる。本反応に用いられる溶媒としては、反応に関与しない不活性な溶媒、例えばトルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドンなどが用いられる。反応は-30～150℃で円滑に進行する。

【0057】

B法第七工程

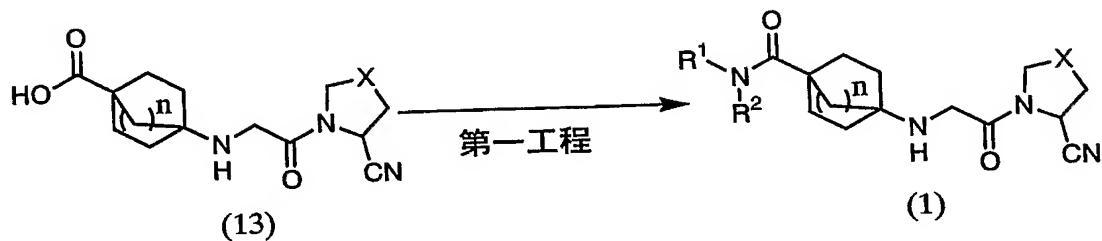
本工程は、一般式(11)(式中、R¹、R²、P¹、nおよびXは前記に同じ)で表されるビシクロアミド誘導体の2級アミノ基の保護基であるP¹を除去して、一般式(1)(式中、R¹、R²、nおよびXは前記に同じ)で表される請求項1記載のビシクロアミド誘導体を製造する工程である。P¹の除去は公知の方法によって実施できる。例えば、P¹がt-ブロキシカルボニル基である場合、トリフルオロ酢酸や塩化水素-ジオキサン溶液などを用いることにより、容易に除去することができる。また、P¹がベンジルオキシカルボニル基である場合、パラジウム炭素と水素やパラジウム炭素と蟻酸アンモニウムの組み合わせによる方法で、容易に除去することができる。また、P¹がトリフルオロアセチル基である場合、アンモニア-メタノール溶液などを用いることにより、容易に除去することができる。

[0.058]

C法

【0059】

【化7】



【0 0 6 0】

C法第一工程

本工程は、一般式（13）（式中、nおよびXは前記に同じ）で表されるビシクロアミド誘導体と、R¹R²NH（式中、R¹、R²は前記に同じ）で表されるアミン誘導体を、縮合剤の存在下でアミド化して、一般式（1）（式中、R¹、R²、nおよびXは前記に同じ）で表される請求項1記載のビシクロアミド誘導体を製造する工程である。本工程のアミド化反応の縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、3-エチル-1-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（EDCI）、ジメチルイミダゾリニウムクロライド（DMC）、クロロロ蟻酸エチル、クロロロ蟻酸イソブチル、またはピバロイルクロライドなどが挙げられ、これらは固体状、液体状または適当な溶媒に溶かした溶液として添加される。本縮合反応において塩基を用いる場合には、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸カリウムなどのアルカリ炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンまたは1,8-ビス（ジメチルアミノ）ナフタレンなどの3級アミン類が例示できる。本縮合反応に用いる溶媒としては反応に関与しない不活性な溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、トルエン、ジクロロメタンなどが用いられる。本縮合反応は-20～150℃で円滑に進行する。また本縮合反応は、1-イミダゾリル基、4-ニトロフェノキシ基、ペンタフルオロフェノキシ基、コハク酸イミドイルオキシ基、または1-ベンゾトリアゾリルオキシ基（または1-ベンゾトリアゾリル-3-オキシド基）を有する活性エステルや酸クロライドを経由しても実施することができ、この場合、活性エステルや酸クロライドは単離精製して次工程に用いることも、単離せずに粗製のまま次工程に用いることができる。

【0 0 6 1】

以下の実験例および実施例により本発明の有用性を示すが本発明は実験例および実施例に限定されるものではない。

【0 0 6 2】

〈参考例 1〉

4-アミノビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸2-テトラヒドロピラニルの合成

【0063】

第一工程：

4-ベンジルオキシカルボニルアミノビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸メチルの合成

ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1, 4-ジカルボン酸水素メチル (25.0 g)、アジ化ジフェニルホスホリル (32.5 g)、トリエチルアミン (17.3 mL) およびトルエン (500 mL) を混合して室温で2時間攪拌し、次いで2時間加熱還流した。反応混合物にベンジルアルコール (122 mL) を加えて、さらに17時間加熱還流した。冷後、反応混合物を10%ベンジルアルコール (122 mL) で洗浄し、無水クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=2:1) にて精製し、4-ベンジルオキシカルボニルアミノビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸メチル (32.2 g) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 318 (MH⁺).

【0064】

第二工程：

4-ベンジルオキシカルボニルアミノビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸の合成

4-ベンジルオキシカルボニルアミノビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸メチル (64.3 g) をエタノール (1100 mL) に溶解し、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1000 mL) を加え、50℃で1時間攪拌した。反応液中のエタノールを減圧留去し、残渣をジエチルエーテル (500 mL) で洗浄した後、濃塩酸で酸性 (pH 1) とした。析出した結晶を濾取し、水洗後、減圧乾燥して4-ベンジルオキシカルボニルアミノビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸 (56.1 g) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 304 (MH⁺).

【0065】

第三工程：

4-ベンジルオキシカルボニルアミノビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸2-テトラヒドロピラニルの合成

4-ベンジルオキシカルボニルアミノビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸 (1.00 g) をジクロロメタン (10 mL) に懸濁して、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (1.20 mL)、次いでp-トルエンスルホン酸・1水和物 (6.3 mg) を加え、室温で30分間 (1.20 mL)、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=4:1) にて精製し、4-ベンジルオキシカルボニルアミノビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸2-テトラヒドロピラニル (1.18 g) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.53-1.95 (m, 18H), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.82-3.89 (m, 1H), 4.59 (br, 1H), 5.03 (s, 2H), 5.95 (br, 1H), 7.29-7.38 (m, 5H).

【0066】

第四工程

4-アミノビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸2-テトラヒドロピラニルの合成

4-ベンジルオキシカルボニルアミノビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸2-テトラヒドロピラニル (548 mg) をエタノール (6 mL) に溶解して10%パラジウム-炭素 (60 mg) を加え、水素気流中、室温で2時間攪拌した。反応混合物中の触媒をセライトパッドを用いて濾去し、触媒およびセライトパッドをエタノールで洗浄した。濾液と洗浄液をあわせて減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥して4-アミノビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸2-テトラヒドロピラニル (357 mg) を得た。

MS (EI⁺) m/z: 253 (M⁺).

[0067]

参考例2 4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミドの合成

[0068]

第一工程：
4-ベンジルオキシカルボニルアミノビシグロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボキサミドの合成

MS (EI⁺) m/z: 302 (M⁺).

1006

第二工程：カルボキサミドの合成

4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタシ-1-カルボキシミドの合成
4-ベンジルオキシカルボニルアミノビシクロ[2.2.2]オクタシ-1-カルボキサ
ト(257)を用いて、参考例1の第四工程と同様に反応を行い、4-アミノビシクロ

ミド(367 mg)を用いて、参考例1の第四三位上位 [2,2,2]-オクタタン-1-カルボキサミド(198 mg)を得た。

[2. 2. 2] オクタノ

MS (EI) m/z.

【007】

〔参考例3〕

$$(2S, 4S)-1-[N\text{-ベンジルオキシカルボニル}-N\text{-}(4\text{-カルボキシビン}]\text{ロ}[2.2.2]\text{オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4\text{-フルオロピロリジン-2\text{-カルボニトリルの合成}$$

100711

第一工程

第一工種 (2 S, 4 S) - 1 - [[N - [4 - (2-テトラヒドロピラニル) オキシカルボニル] シクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン - 2-カルボニトリルの合成

MS (FAB⁺) m/z: 408 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₁H₃₁FN₃O₄ (MH⁺): calcd, 408.2299; found, 408.2295.

HRMS (FAB⁺) for C₂₇H₃₅NO₃ S: 490.2731. Calcd. 490.2731.

〔00721

第二工程

(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- (4-カルボキシビシクロ [2.2.2] オクト-1-イル) アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(2 S, 4 S) - 1 - [[N- [4- (2-テトラヒドロピラニル) オキシカルボニルビシクロ [2.2.2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (379 mg) のジオキサン (5 mL) 溶液に、水冷下でエチルジイソプロピルアミン (194 μ L) およびベンジルクロロホルムエート (137 μ L) を滴下して、室温で1時間攪拌した。反応液に1N塩酸 (0.1 mL) を加えて室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。析出晶をジイソプロピルエーテルおよび水で洗浄後、減圧乾燥した。結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ジクロロメタン：メタノール=1 0 : 1) で精製し、(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- (4-カルボキシビシクロ [2.2.2] オクト-1-イル) アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (335 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 458 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₄H₂₉FN₃O₅ (MH⁺): calcd, 458.2091; found, 458.2106.

【0073】

<参考例4>

(2 S, 4 S) - 1 - (2-クロロアセチル) - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

文献記載 (W002/38541) の (2 S, 4 S) - 1 - (2-ブロモアセチル) - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの製法に準じて、(2 S, 4 S) - 4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (5.00 g) およびクロロアセチルクロリド (2.60 mL) から、(2 S, 4 S) - 1 - (2-クロロアセチル) - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (4.96 g) を得た。

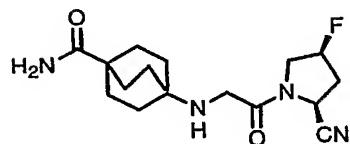
MS (EI⁺) m/z: 190 (M⁺).

HRMS (EI⁺) for C₇H₈ClFN₂O (M⁺): calcd, 190.0309; found, 190.0283.

【実施例1】

【0074】

【化8】



(2 S, 4 S) - 1 - [[(4-カルバモイルビシクロ [2.2.2] オクト-1-イル) アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

4-アミノビシクロ [2.2.2] オクタン-1-カルボキサミド (50.0 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解し、炭酸カリウム (50.0 mg) を加えた後、室温で (2 S, 4 S) - 1 - (2-ブロモアセチル) - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (70.0 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を滴下した。室温でさらに2.5時間攪拌後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：クロロホルム：メタノール=10:1) で精製し、(2 S, 4 S) - 1 - [[(4-カルバモイルビシクロ [2.2.2] オクト-1-イル) アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (94.1 mg) を得た。

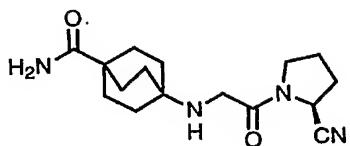
MS (FAB⁺) m/z: 323 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₁₆H₂₄FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 323.1883; found, 323.1903.

【実施例2】

【0075】

【化9】



(2S)-1-[(4-カルバモイルビシクロ[2.2.2]オクトー-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド(50.0 mg)および(2S)-1-(2-ブロモアセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル(56.9 mg)を用いて、実施例1と同様に反応を行い、(2S)-1-[(4-カルバモイルビシクロ[2.2.2]オクトー-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(47.5 mg)を得た。

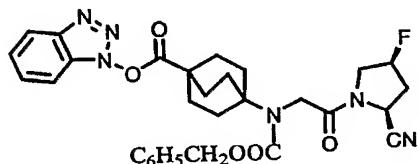
MS (FAB⁺) m/z: 305 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₁₆H₂₅N₄O₂ (MH⁺): calcd, 305.1798; found, 305.1999.

【実施例3】

【0076】

【化10】



(2S,4S)-1-[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(2S,4S)-1-[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-(4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オクトー-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(91.5 mg)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(45.9 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)に溶解して、氷冷下で1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(95.9 mg)を加えた後、室温に昇温して15時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)により精製して、(2S,4S)-1-[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(92.0 mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.24-2.25 (m, 12H), 2.57 (t, J=15.3 Hz, 1H), 3.33-4.41 (m, 5H), 4.29-5.50 (m, 4H), 7.30-7.44 (m, 7H), 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.6 Hz, 1H).

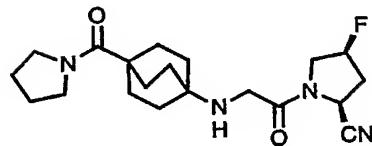
MS (FAB⁺) m/z: 575 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₃₀H₃₂FN₆O₅ (MH⁺): calcd, 575.2418; found, 575.2407.

【実施例4】

【0077】

【化11】



(2S,4S)-1-[(N-[4-(ピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.

2.2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0078]

第一工程

第一工程

$$(2S, 4S)-1-[N\text{-ベンジルオキシカルボニル}-N-[4-(ピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4\text{-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成}$$

MS (FAB⁺) m/z: 511 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for $C_{28}H_{36}FN_4O_4$ (MH^+): calcd, 511.2721; found, 511.2719.

[0079]

第二工程

第一工位

$$(2S, 4S)-1-[N-[4-(\text{ピロリジン-1-イル})\text{カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-\text{フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成}$$

(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (ピペリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (30.0 mg) および10%パラジウム炭素 (3.0 mg) をエタノール (1.0mL) およびジクロロメタン (0.5mL) に溶解して、水素雰囲気下 (0.1 atm) で室温にて8時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後に溶媒を減圧濃縮した。残渣を室温にて8時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後に溶媒を減圧濃縮した。残渣をガラス柱 (溶出溶媒: ジクロロメタン: メタノール = 10 : 1) にて精製して、(2 S, 4 S) - 1 - [[N- [4- (ピロリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (15.2 mg) を得た。

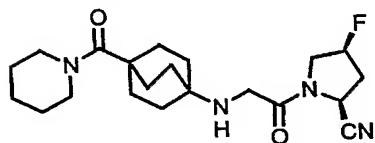
MS (EI⁺) m/z: 376 (M⁺).

HRMS (EI^+) for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_2$ (M^+): calcd, 376.2275; found, 376.2285.

【实施例 5】

[0 0 8 0]

【化 1 2】



(2S, 4S)-1-[N-[4-(ピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0081】

第一工程

(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N-] 4 - (ビペルシン-1-

カルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(100 mg)およびピペリジン(22.7 μ L)から、(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4-(ピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(81.0 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 525 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₉H₃₈FN₄O₄ (MH⁺): calcd, 525.2877; found, 525.2896.

[0082]

第二工程

(2 S, 4 S) - 1 - [[N - [4 - (ピペリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (ピペリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (20.0 mg) および10%パラジウム炭素 (12.0 mg) をジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解して、氷冷下でギ酸アンモニウム (43.1 mg) を加え、同温にて40分攪拌した。反応液をセライト濾過して酢酸エチルで希釈し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン: メタノール = 10 : 1) にて精製して、(2 S, 4 S) - 1 - [[N- [4- (ピペリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (13.2 mg) を得た。

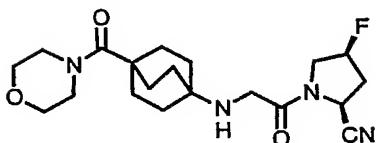
MS (EI⁺) m/z: 390 (M⁺).

HRMS (EI⁺) for C₂₁H₃₁FN₄O₂ (M⁺): calcd, 390.2431; found, 390.2446.

【实施例 6】

[0 0 8 3]

【化 1 3】



(2 S, 4 S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(モルホリン-4-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0 0 8 4]

第一工程

(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4-(モルホリン-4-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル] - 4-フルオロロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg)およびモルホリン(9.9 μ L)から、(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(モルホリン-4-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

ル (43.6 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 527 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₈H₃₆FN₄O₅ (MH⁺): calcd, 527.2670; found, 527.2651.

【0085】

第二工程

(2 S, 4 S) - 4 - フルオロ - 1 - [[N - [4 - (モルホリン - 4 - イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト - 1 - イル] アミノ] アセチル] ピロリジン - 2 - カルボニトリルの合成

実施例 5 と同様にして、(2 S, 4 S) - 1 - [[N - ベンジルオキシカルボニル - N - [4 - (モルホリン - 4 - イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト - 1 - イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボニトリル (34.0 mg) から、(2 S, 4 S) - 4 - フルオロ - 1 - [[N - [4 - (モルホリン - 4 - イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト - 1 - イル] アミノ] アセチル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル (13.2 mg) を得た。

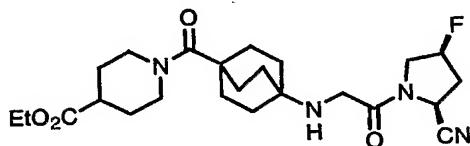
MS (FAB⁺) m/z: 393 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₀H₃₀FN₄O₃ (MH⁺): calcd, 393.2302; found, 393.2304.

【実施例 7】

【0086】

【化14】



(2 S, 4 S) - 1 - [[N - [4 - (4 - エトキシカルボニルピペリジン - 1 - イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト - 1 - イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボニトリルの合成

【0087】

第一工程

(2 S, 4 S) - 1 - [[N - ベンジルオキシカルボニル - N - [4 - (4 - エトキシカルボニルピペリジン - 1 - イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト - 1 - イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボニトリルの合成

実施例 4 と同様にして、(2 S, 4 S) - 1 - [[N - ベンジルオキシカルボニル - N - [4 - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) オキシカルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト - 1 - イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボニトリル (クト - 1 - イル) アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボニトリル (20.1 μL) から、(2 S, 4 S) 50.0 mg および 4 - エトキシカルボニルピペリジン (20.1 μL) から、(2 S, 4 S) - 1 - [[N - ベンジルオキシカルボニル - N - [4 - (4 - エトキシカルボニルピペリジン - 1 - イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト - 1 - イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボニトリル (43.1 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 597 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₃₂H₄₂FN₄O₆ (MH⁺): calcd, 597.3088; found, 597.3096.

【0088】

第二工程

(2 S, 4 S) - 1 - [[N - [4 - (4 - エトキシカルボニルピペリジン - 1 - イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト - 1 - イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボニトリルの合成

実施例 5 と同様にして、(2 S, 4 S) - 1 - [[N - ベンジルオキシカルボニル - N - [4 - (4 - エトキシカルボニルピペリジン - 1 - イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト - 1 - イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボニトリル (36.4 mg) から、(2 S, 4 S) - 1 - [[N - [4 - (4 - エトキシカルボニル

ピペリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクトー-1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (22.1 mg) を得た。

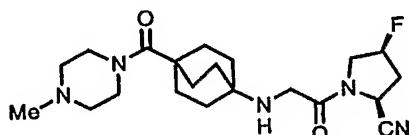
MS (FAB⁺) m/z: 463 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for $C_{24}H_{36}FN_4O_4$ (MH^+): calcd, 463.2721; found, 463.2723.

【实施例 8】

[0089]

[化15]



(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0090]

第一工程

第一回
 $(2S, 4S)-1-[N\text{-ベンジルオキシカルボニル}-N-[4-(4\text{-メチルビペラジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4\text{-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成}$

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg)および4-メチルピペラジン(14.5 μ L)から、(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(36.0 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 540 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₉H₃₉FN₅O₄ (MH⁺): calcd, 540.2986; found, 540.2974.

[0091]

第二工程

第一工程

$$(2S, 4S)-4-\text{フルオロ}-1-[[N-[4-(4-\text{メチルピペラジン}-1-\text{イル})\text{カルボニルビシクロ}[2.2.2]\text{オクト}-1-\text{イル}] \text{アミノ}] \text{アセチル}] \text{ピロリジン}-2-\text{カルボニトリルの合成}$$

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(31.0 mg)から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル-1-ピロリジン-2-カルボニトリル(15.7 mg)を得た。

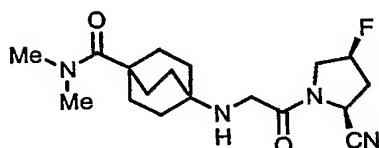
MS (EI⁺) m/z: 405 (M⁺).

HRMS (EI^+) for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_2$ (M^+): calcd, 405.2540; found, 405.2562.

【塞施例 9】

大施門 3

【化16】



(2 S, 4 S) - 1 - [[N - [4 - (ジメチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0093】

第一工程

(2 S, 4 S) - 1 - [[N - ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - (ジメチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2 S, 4 S) - 1 - [[N - ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - (ベンゾトリアゾール-1-イル) オキシカルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg) およびジメチルアミン2.0Mテトラヒドロフラン溶液(65.0 μ L) から、(2 S, 4 S) - 1 - [[N - ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - (ジメチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(36.2 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 485 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₆H₃₄FN₄O₄ (MH⁺): calcd, 485.2564; found, 485.2554.

【0094】

第二工程

(2 S, 4 S) - 1 - [[N - [4 - (ジメチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2 S, 4 S) - 1 - [[N - ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - (ジメチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(36.0 mg) から、(2 S, 4 S) - 1 - [[N - [4 - (ジメチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(16.7 mg)を得た。

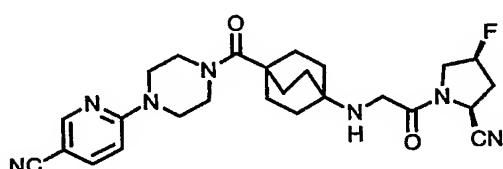
MS (EI⁺) m/z: 350 (M⁺).

HRMS (EI⁺) for C₁₈H₂₇FN₄O₂ (M⁺): calcd, 350.2118; found, 350.2156.

【実施例10】

【0095】

【化17】



(2 S, 4 S) - 1 - [[N - [4 - [(5 - シアノピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0096】

第一工程

(2 S, 4 S) - 1 - [[N - ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - [(5 - シアノピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2 S, 4 S) - 1 - [[N - ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - (ベンゾトリアゾール-1-イル) オキシカルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg) および(5 - シアノピリジン-2-イル) ピペラジン(24.6 mg) から、(2 S

, 4 S) - 1 - [[ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - [(5-シアノピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2 - カルボニトリル (45.0 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 628 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₃₄H₃₉FN₇O₄ (MH⁺): calcd, 628.3048; found, 628.3035.

【0097】

第二工程

(2 S, 4 S) - 1 - [[N - [4 - [(5-シアノピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2 - カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2 S, 4 S) - 1 - [[N - ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - [(5-シアノピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2 - カルボニトリル (45.0 mg) から、(2 S, 4 S) - 1 - [[N - [4 - [(5-シアノピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2 - カルボニトリル (26.1 mg) を得た。

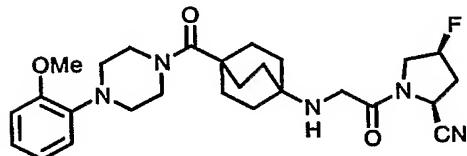
MS (FAB⁺) m/z: 494 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₆H₃₃FN₇O₂ (MH⁺): calcd, 494.2680; found, 494.2684.

【実施例11】

【0098】

【化18】



(2 S, 4 S) - 4 - フルオロ - 1 - [[N - [4 - [(2 - メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2 - カルボニトリルの合成

【0099】

第一工程

(2 S, 4 S) - 1 - [[N - ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - [(2 - メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2 - カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2 S, 4 S) - 1 - [[N - ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - (ベンゾトリアゾール-1-イル) オキシカルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2 - カルボニトリル (50.0 mg) および (2 - メトキシフェニル) ピペラジン (22.9 μL) から、2 S, 4 S) - 1 - [[N - ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - [(2 - メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2 - カルボニトリル (43.2 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 632 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₃₅H₄₃FN₅O₅ (MH⁺): calcd, 632.3248; found, 632.3273.

【0100】

第二工程

(2 S, 4 S) - 4 - フルオロ - 1 - [[N - [4 - [(2 - メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2 - カルボニトリルの合成

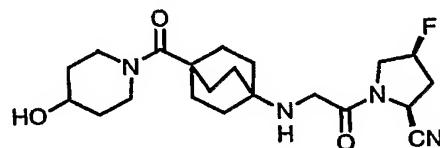
実施例 5 と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(43.0 mg)から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(24.0 mg)を得た。
MS (FAB⁺) m/z: 498 (MH⁺)。

HRMS (FAB⁺) for C₂₇H₃₇FN₅O₃ (MH⁺): calcd, 498.2880; found, 498.2905.

【実施例 12】

【0101】

【化19】



(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0102】

第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例 4 と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg)および4-ヒドロキシピペリジン(11.7 mg)から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(39.0 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 541 (MH⁺)。

HRMS (FAB⁺) for C₂₉H₃₈FN₄O₅ (MH⁺): calcd, 541.2826; found, 541.2836.

【0103】

第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例 5 と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(39.0 mg)から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(7.0 mg)を得た。

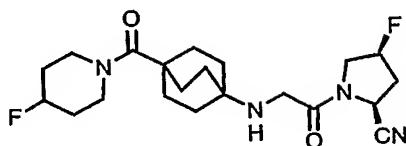
MS (EI⁺) m/z: 406 (M⁺)。

HRMS (EI⁺) for C₂₁H₃₁FN₄O₃ (M⁺): calcd, 406.2380; found, 406.2399.

【実施例 13】

【0104】

【化20】



(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0105】

第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

4-フルオロピペリジン塩酸塩 (18.2 mg) をテトラヒドロフラン (0.87 mL) に懸濁して、氷冷下でトリエチルアミン (18.2 μ L) を加え、同温にて35分攪拌した。反応液にて、4-フルオロピペリジン-2-カルボニトリル (50.0 mg) を加えて、室温で一晩攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈して、0.1N塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル：メタノール = 2 : 1) にて精製して、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (37.0 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 543 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for $C_{29}H_{37}F_2N_4O_4$ (MH⁺): calcd, 543.2783; found, 543.2794.

【0106】

第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (37.0 mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (16.4 mg)を得た。

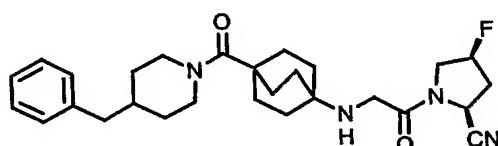
MS (FAB⁺) m/z: 409 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for $C_{21}H_{31}F_2N_4O_2$ (MH⁺): calcd, 409.2415; found, 409.2392.

【実施例14】

【0107】

【化21】



(2S, 4S)-1-[[N-[4-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

ビシクロ [2.2.2] オクトー1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0108】

第一工程

(2S, 4S) -1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (4-ベンジルピペリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2.2.2] オクトー1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S) -1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (ベンゾトリアゾール-1-イル) オキシカルボニルビシクロ [2.2.2] オクトー1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50.0 mg) および4-ベンジルピペリジン (22.9 μ L) から、(2S, 4S) -1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (4-ベンジルピペリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2.2.2] オクトー1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (45.9 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 615 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₃₆H₄₄FN₄O₄ (MH⁺): calcd, 615.3347; found, 615.3388.

【0109】

第二工程

(2S, 4S) -1- [[N- [4- (4-ベンジルピペリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2.2.2] オクトー1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S) -1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (4-ベンジルピペリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2.2.2] オクトー1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (45.9 mg) から、(2S, 4S) -1- [[N- [4- (4-ベンジルピペリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2.2.2] オクトー1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (23.0 mg) を得た。

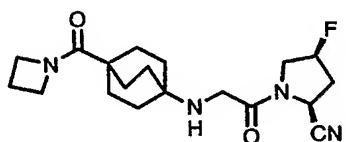
MS (FAB⁺) m/z: 481 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₈H₃₈FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 481.2979; found, 481.2935.

【実施例15】

【0110】

【化22】



(2S, 4S) -1- [[[4- (アゼチジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2.2.2] オクトー1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0111】

第一工程

(2S, 4S) -1- [[N- [4- (アゼチジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2.2.2] オクトー1-イル-N-ベンジルオキシカルボニル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例13と同様にして、(2S, 4S) -1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (ベンゾトリアゾール-1-イル) オキシカルボニルビシクロ [2.2.2] オクトー1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50.0 mg) およびアゼチジン塩酸塩 (12.2 mg) から、(2S, 4S) -1- [[N- [4- (アゼチジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2.2.2] オクトー1-イル-N

—ベンジルオキシカルボニル] アミノ] アセチル] —4—フルオロピロリジン-2—カルボニトリル (32.0 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 497 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₇H₃₄FN₄O₄ (MH⁺): calcd, 497.2564; found, 497.2567.

【0112】

第二工程

(2 S, 4 S) -1- [[N- [4- (アゼチジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] —4—フルオロピロリジン-2—カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2 S, 4 S) -1- [[N- [4- (アゼチジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] —4—フルオロピロリジン-2—カルボニトリル (27.0 mg) から、(2 S, 4 S) -1- [[N- [4- (アゼチジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] —4—フルオロピロリジン-2—カルボニトリル (10.0 mg) を得た。

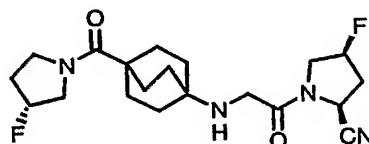
MS (FAB⁺) m/z: 363 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₁₉H₂₈FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 363.2196; found, 363.2221.

【実施例16】

【0113】

【化23】



(2 S, 4 S, 3' R) -4—フルオロ-1- [[N- [4- (3-フルオロピロリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] —ピロリジン-2—カルボニトリルの合成

【0114】

第一工程

(2 S, 4 S, 3' R) -1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (3-フルオロピロリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] —4—フルオロピロリジン-2—カルボニトリルの合成

実施例13と同様にして、(2 S, 4 S) -1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (ベンゾトリアゾール-1-イル) オキシカルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] —4—フルオロピロリジン-2—カルボニトリル (50.0 mg) および (3 R) -3—フルオロピロリジン塩酸塩 (16.4 mg) から、(2 S, 4 S, 3' R) -1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (3-フルオロピロリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] —4—フルオロピロリジン-2—カルボニトリル (39.7 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 529 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₈H₃₅F₂N₄O₄ (MH⁺): calcd, 529.2626; found, 529.2642.

【0115】

第二工程

(2 S, 4 S, 3' R) -4—フルオロ-1- [[N- [4- (3-フルオロピロリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] —ピロリジン-2—カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2 S, 4 S, 3' R) -1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (3-フルオロピロリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] —4—フルオロピロリジン-2—カルボニトリル

リル (39.7 mg) から、 (2 S, 4 S, 3' R) -4-フルオロ-1-[[N- [4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ [2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (15.8 mg)を得た。

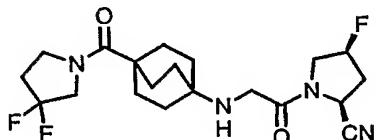
MS (FAB⁺) m/z: 395 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₀H₂₉F₂N₄O₂ (MH⁺): calcd, 395.2259; found, 395.2216.

【実施例17】

【0116】

【化24】



(2 S, 4 S) -4-フルオロ-1-[[N- [4-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ [2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0117】

第一工程

(2 S, 4 S) -1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ [2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例13と同様にして、(2 S, 4 S) -1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ [2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50.0 mg) および3, 3-ジフルオロピロリジン塩酸塩 (18.7 mg) から、(2 S, 4 S) -1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ [2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (40.8 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 547 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₈H₃₄F₃N₄O₄ (MH⁺): calcd, 547.2532; found, 547.2549.

【0118】

第二工程

(2 S, 4 S) -4-フルオロ-1-[[N- [4-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ [2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2 S, 4 S) -1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ [2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (40.8 mg) から、(2 S, 4 S) -4-フルオロ-1-[[N- [4-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ [2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (26.6 mg)を得た。

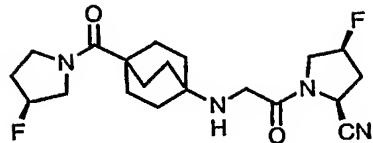
MS (FAB⁺) m/z: 413 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₀H₂₈F₃N₄O₂ (MH⁺): calcd, 413.2164; found, 413.2126.

【実施例18】

【0119】

【化25】



(2S, 4S, 3'S)-4-フルオロ-1-[[N- [4- (3-フルオロピロリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0120】

第一工程

(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (3-フルオロピロリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例13と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (ベンゾトリアゾール-1-イル) オキシカルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg) および(3S)-3-フルオロピロリジン塩酸塩(16.4 mg) から、(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (3-フルオロピロリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(35.3 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 529 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₈H₃₅F₂N₄O₄ (MH⁺): calcd, 529.2626; found, 529.2642.

【0121】

第二工程

(2S, 4S, 3'S)-4-フルオロ-1-[[N- [4- (3-フルオロピロリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (3-フルオロピロリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(35.3 mg) から、(2S, 4S, 3'S)-4-フルオロ-1-[[N- [4- (3-フルオロピロリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリル(19.9 mg)を得た。

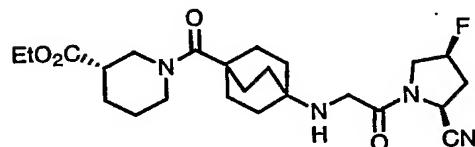
MS (FAB⁺) m/z: 395 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₀H₂₉F₂N₄O₂ (MH⁺): calcd, 395.2259; found, 395.2266.

【実施例19】

【0122】

【化26】



(2S, 4S, 3'S)-1-[[N- [4- (3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0123】

第一工程

(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

トキシカルボニルピペリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2.2.2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S) -1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N - [4-(ベンゾトリアゾール-1-イル) オキシカルボニルビシクロ [2.2.2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (70.0 mg) および(S) - (+) -ニペコチン酸エチルエステル (28.0 μ L) から、(2S, 4S, 3'S) -1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N - [4-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2.2.2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (53.8 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 597 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₃₂H₄₂FN₄O₆ (MH⁺): calcd, 597.3088; found, 597.3108.

【0124】

第二工程

(2S, 4S, 3'S) -1- [[N- [4-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2.2.2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S, 3'S) -1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N - [4-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2.2.2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (53.8 mg) から、(2S, 4S, 3'S) -1- [[N- [4-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2.2.2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (25.2 mg)を得た。

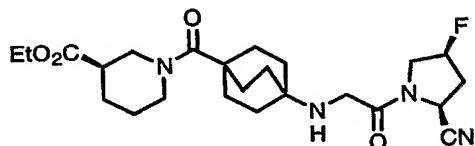
MS (FAB⁺) m/z: 463 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₄H₃₆FN₄O₄ (MH⁺): calcd, 463.2721; found, 463.2690.

【実施例20】

【0125】

【化27】



(2S, 4S, 3'R) -1- [[N- [4-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2.2.2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0126】

第一工程

(2S, 4S, 3'R) -1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N - [4-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2.2.2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S) -1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N - [4-(ベンゾトリアゾール-1-イル) オキシカルボニルビシクロ [2.2.2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (80.0 mg) および(R) - (-) -ニペコチン酸エチルエステル (32.2 μ L) から、(2S, 4S, 3'R) -1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N - [4-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル) カルボニルビシクロ [2.2.2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (78.3 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 597 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₃₂H₄₂FN₄O₆ (MH⁺): calcd, 597.3088; found, 597.3096.

【0127】

第二工程

(2 S, 4 S, 3' R) - 1 - [[N - [4 - (3-エトキシカルボニルペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2 S, 4 S, 3' R) - 1 - [[N - ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - (3-エトキシカルボニルペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (78.3 mg) から、(2 S, 4 S, 3' R) - 1 - [[N - [4 - (3-エトキシカルボニルペリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (47.2 mg) を得た。

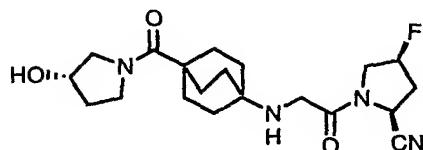
MS (FAB⁺) m/z: 463 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₄H₃₆FN₄O₄ (MH⁺): calcd, 463.2721; found, 463.2711.

【実施例21】

【0128】

【化28】



(2 S, 4 S, 3' S) - 1 - [[N - [4 - (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0129】

第一工程

(2 S, 4 S, 3' S) - 1 - [[N - ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2 S, 4 S) - 1 - [[N - ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - (ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50.0 mg) および (3 S) - 3-ヒドロキシピロリジン (9.1 μL) から、(2 S, 4 S, 3' S) - 1 - [[N - ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (35.0 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 527 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₈H₃₆FN₄O₅ (MH⁺): calcd, 527.2670; found, 527.2679

【0130】

第二工程

(2 S, 4 S, 3' S) - 1 - [[N - [4 - (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2 S, 4 S, 3' S) - 1 - [[N - ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (35.0 mg) から、(2 S, 4 S, 3' S) - 1 - [[N - [4 - (3-ヒドロキ

シピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(15.2 mg)を得た。

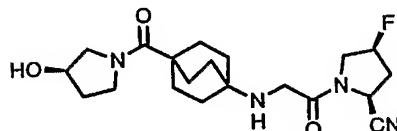
MS (FAB⁺) m/z: 393 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₀H₃₀FN₄O₃ (MH⁺): calcd, 393.2302; found, 393.2300.

【実施例22】

【0131】

【化29】



(2S, 4S, 3'R)-1-[(N-[4-(3-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)amino]acetyl]-4-fluoropyrrolidine-2-carbonitrileの合成

【0132】

第一工程

(2S, 4S, 3'R)-1-[(N-[4-(3-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)amino]acetyl]-4-fluoropyrrolidine-2-carbonitrileの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(75.0 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 527 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₈H₃₆FN₄O₅ (MH⁺): calcd, 527.2670; found, 527.2679

【0133】

第二工程

(2S, 4S, 3'R)-1-[(N-[4-(3-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl]piperidin-4-yl)amino]acetyl]-4-fluoropyrrolidine-2-carbonitrileの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S, 3'R)-1-[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(38.9 mg)を得た。

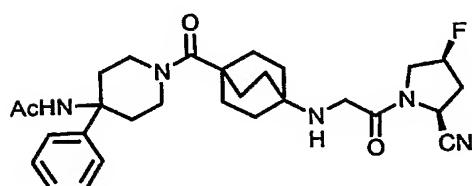
MS (FAB⁺) m/z: 393 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₀H₃₀FN₄O₃ (MH⁺): calcd, 393.2302; found, 393.2274.

【実施例23】

【0134】

【化30】



(2 S, 4 S) - 1 - [[[4 - (4 - アセチルアミノ - 4 - フェニルペリジン - 1 - イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト - 1 - イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボニトリルの合成

【0135】

第一工程

(2 S, 4 S) - 1 - [[N - [4 - (4 - アセチルアミノ - 4 - フェニルペリジン - 1 - イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト - 1 - イル - N - ベンジルオキシカルボニル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボニトリルの合成

実施例 13 と同様にして、(2 S, 4 S) - 1 - [[N - [4 - (4 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - イル) オキシカルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト - 1 - イル - N - ベンジルオキシカルボニル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボニトリル (80.0 mg) および (2 S, 4 S) - 1 - [[N - [4 - (4 - アセチルアミノ - 4 - フェニルペリジン - 1 - イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト - 1 - イル - N - ベンジルオキシカルボニル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボニトリル (64.5 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 658 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₃₇H₄₅FN₅O₅ (MH⁺): calcd, 658.3405; found, 658.3414.

【0136】

第二工程

(2 S, 4 S) - 1 - [[N - [4 - (4 - アセチルアミノ - 4 - フェニルペリジン - 1 - イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト - 1 - イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボニトリルの合成

実施例 5 と同様にして、(2 S, 4 S) - 1 - [[N - [4 - (4 - アセチルアミノ - 4 - フェニルペリジン - 1 - イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト - 1 - イル - N - ベンジルオキシカルボニル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボニトリル (64.5 mg) から、(2 S, 4 S) - 1 - [[N - [4 - (4 - アセチルアミノ - 4 - フェニルペリジン - 1 - イル) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト - 1 - イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボニトリル (31.2 mg) を得た。

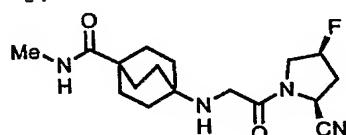
MS (FAB⁺) m/z: 524 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₉H₃₉FN₅O₃ (MH⁺): calcd, 524.3037; found, 524.3047.

【実施例 24】

【0137】

【化31】



(2 S, 4 S) - 4 - フルオロ - 1 - [[N - [4 - (N - メチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト - 1 - イル] アミノ] アセチル] ピロリジン - 2 - カルボニトリルの合成

【0138】

第一工程

(2 S, 4 S) - 1 - [[N - ベンジルオキシカルボニル - N - [4 - (N - メチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト - 1 - イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボニトリルの合成

実施例 4 と同様にして、(2 S, 4 S) - 1 - [[N - ベンジルオキシカルボニル - N - [4 - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) オキシカルボニルビシクロ [2. 2. 2] オ

クトー1ーイル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50.0 mg) およびメチルアミン (2.0 mol/1 THF溶液, 60.0 μ l) から、(2 S, 4 S) -1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4-(N-メチルアミノ)カルボニルビシクロ [2.2.2] オクトー1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (28.9 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 471 (MH⁺).

Rf 0.25 (酢酸エチル:メタノール=9:1).

【0139】

第二工程

(2 S, 4 S) -4-フルオロ-1- [[N- [4-(N-メチルアミノ)カルボニルビシクロ [2.2.2] オクトー1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2 S, 4 S) -1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4-(N-メチルアミノ)カルボニルビシクロ [2.2.2] オクトー1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (27.0 mg) から、(2 S, 4 S) -4-フルオロ-1- [[N- [4-(N-メチルアミノ)カルボニルビシクロ [2.2.2] オクトー1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリル (10.8 mg) を得た。

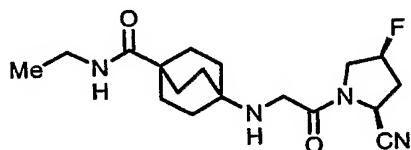
MS (FAB⁺) m/z: 337 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₁₇H₂₅FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 337.2040; found, 337.2040.

【実施例25】

【0140】

【化32】



(2 S, 4 S) -1- [[N- [4-(N-エチルアミノ)カルボニルビシクロ [2.2.2] オクトー1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0141】

第一工程

(2 S, 4 S) -1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4-(N-エチルアミノ)カルボニルビシクロ [2.2.2] オクトー1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2 S, 4 S) -1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ [2.2.2] オクトー1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (24.6 mg) およびエチルアミン (2.0 mol/L THF溶液, 60.0 μ l) から、(2 S, 4 S) -1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4-(N-エチルアミノ)カルボニルビシクロ [2.2.2] オクトー1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (24.6 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 485 (MH⁺).

Rf 0.33 (酢酸エチル:メタノール=15:1).

【0142】

第二工程

(2 S, 4 S) -1- [[N- [4-(N-エチルアミノ)カルボニルビシクロ [2.2.2] オクトー1-イル] アミノ] アセチル] -4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4-(N-エチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(22.6 mg)から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N- [4-(N-エチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(11.4 mg)を得た。

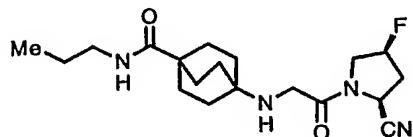
MS (FAB⁺) m/z: 351 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₁₈H₂₈FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 351.2196; found, 351.2181.

【実施例26】

【0143】

【化33】



(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N- [4-(N-プロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0144】

第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4-(N-プロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg)およびプロピルアミン(10.0 μ l)から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4-(N-プロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(28.7 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 499 (MH⁺).

Rf 0.38 (酢酸エチル:メタノール=15:1).

【0145】

第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N- [4-(N-プロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4-(N-プロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(25.8 mg)から、

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N- [4-(N-プロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(14.9 mg)を得た。

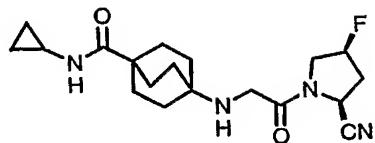
MS (FAB⁺) m/z: 365 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₁₉H₃₀FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 365.2353; found, 365.2382.

【実施例27】

【0146】

【化34】



(2S, 4S)-1-[N-[4-(N-シクロプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0147】

第一工程

(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-シクロプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg)およびシクロプロピルアミン(8.0 μ l)から、(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-シクロプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(31.6 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 497 (MH⁺).

Rf 0.35 (酢酸エチル：メタノール=15:1).

【0148】

第二工程

(2S, 4S)-1-[N-[4-(N-シクロプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-シクロプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(30.1 mg)から、(2S, 4S)-1-[N-[4-(N-シクロプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(16.7 mg)を得た。

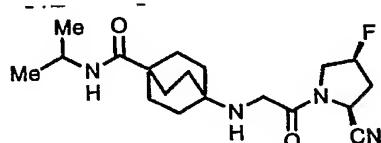
MS (FAB⁺) m/z: 363 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₁₉H₂₈FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 363.2196; found, 363.2217.

【実施例28】

【0149】

【化35】



(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[N-[4-(N-1-メチルエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル-2-カルボニトリルの合成

【0150】

第一工程

(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチル

エチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg)および1-メチルエチルアミン(10.0 μ l)から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(33.6 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 499 (MH⁺).

Rf 0.25 (酢酸エチル:メタノール=20:1).

【0151】

第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-1-メチルエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(31.2 mg)から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-1-メチルエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(15.7 mg)を得た。

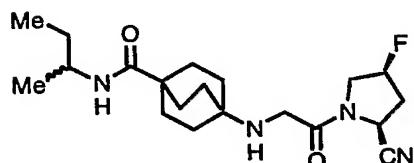
MS (FAB⁺) m/z: 365 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₁₉H₃₀FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 365.2353; found, 365.2345.

【実施例29】

【0152】

【化36】



(2S, 4S, 1' RS)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0153】

第一工程

(2S, 4S, 1' RS)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg)および1-メチルプロピルアミン(12.0 μ l)から、(2S, 4S, 1' RS)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(32.0 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 513 (MH⁺).

Rf 0.33 (酢酸エチル).

【0154】

第二工程

(2 S, 4 S, 1' RS) - 4-フルオロ-1-[[N- [4- (N-1-メチルプロピルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2 S, 4 S, 1' RS) - 1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (N-1-メチルプロピルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (29.0 mg) から、(2 S, 4 S, 1' RS) - 4-フルオロ-1-[[N- [4- (N-1-メチルプロピルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリル (14.9 mg) を得た。

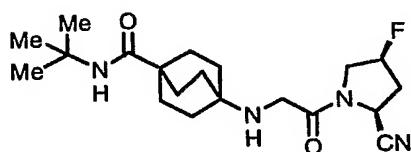
MS (FAB⁺) m/z: 379 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₀H₃₂FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 379.2509; found, 379.2497.

【実施例30】

【0155】

【化37】



(2 S, 4 S) - 1-[[N- [4- (N-2, 2-ジメチルエチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0156】

第一工程

(2 S, 4 S) - 1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (N-2, 2-ジメチルエチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2 S, 4 S) - 1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (ベンゾトリアゾール-1-イル) オキシカルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50.0 mg) および2, 2-ジメチルエチルアミン (12.0 μ l) から、(2 S, 4 S) - 1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (N-2, 2-ジメチルエチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (31.5 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 513 (MH⁺).

Rf 0.45 (酢酸エチル).

【0157】

第二工程

(2 S, 4 S) - 1-[[N- [4- (N-2, 2-ジメチルエチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2 S, 4 S) - 1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (N-2, 2-ジメチルエチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (28.9 mg) から、(2 S, 4 S) - 4-フルオロ-1-[[N- [4- (N-2, 2-ジメチルエチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリル (17.3 mg) を得た。

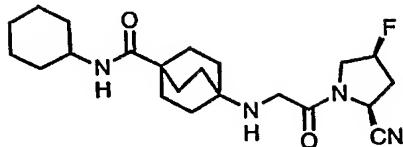
MS (FAB⁺) m/z: 379 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₀H₃₂FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 379.2509; found, 379.2518.

【実施例 31】

【0158】

【化38】



(2S, 4S)-1-[(N-[4-(N-シクロヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ)アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0159】

第一工程

(2S, 4S)-1-[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-シクロヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ)アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-シクロヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ)アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg) およびシクロヘキシルアミン(13.0 μ l)から、(2S, 4S)-1-[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-シクロヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ)アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(35.0 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 539 (MH⁺).

Rf 0.35 (酢酸エチル).

【0160】

第二工程

(2S, 4S)-1-[(N-[4-(N-シクロヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ)アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

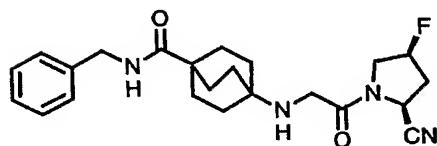
実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-シクロヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ)アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(31.6 mg)から、(2S, 4S)-1-[(N-[4-(N-シクロヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ)アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(17.5 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 405 (MH⁺).HRMS (FAB⁺) for C₂₂H₃₄FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 405.2666; found, 405.2628.

【実施例 32】

【0161】

【化39】



(2S, 4S)-1-[(N-[4-(N-ベンジルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ)アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0162】

第一工程

(2 S, 4 S) - 1 - [[N - [4 - (N-ベンジルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] - N-ベンジルオキシカルボニルアミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - (ベンゾトリアゾール-1-イル) オキシカルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg) およびベンジルアミン(13.0 μ l) から、(2 S, 4 S) - 1 - [[N - [4 - (N-ベンジルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル-N-ベンジルオキシカルボニル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(32.1 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 547 (MH⁺).

Rf 0.30 (酢酸エチル).

【0163】

第二工程

(2 S, 4 S) - 1 - [[N - [4 - (N-ベンジルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2 S, 4 S) - 1 - [[N - [4 - (N-ベンジルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル-N-ベンジルオキシカルボニル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(30.0 mg) から、(2 S, 4 S) - 1 - [[N - [4 - (N-ベンジルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(13.7 mg)を得た。

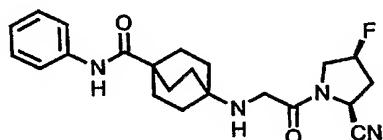
MS (FAB⁺) m/z: 413 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₃H₃₀FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 413.2353; found, 413.2345.

【実施例33】

【0164】

【化40】



(2 S, 4 S) - 4 -フルオロ-1 - [[N - [4 - (N-フェニルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0165】

第一工程

(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - (N-フェニルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - (ベンゾトリアゾール-1-イル) オキシカルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg) およびアニリン(10.0 μ l) から、(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - (N-フェニルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(35.4 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 533 (MH⁺).

Rf 0.33 (酢酸エチル:ヘキサン=4:1).

【0166】

第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-フェニルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-フェニルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(31.2 mg)から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-フェニルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(16.6 mg)を得た。

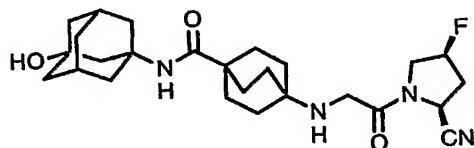
MS (FAB⁺) m/z: 399 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₂H₂₈FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 399.2196; found, 399.2220.

【実施例34】

【0167】

【化41】



(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-3-ヒドロキシアダマンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0168】

第一工程

(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-3-ヒドロキシアダマンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-3-ヒドロキシアダマンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg)および3-アミノアダマンタノール(18.9 mg)から、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-3-ヒドロキシアダマンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(40.0 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 607 (MH⁺).

Rf 0.33 (酢酸エチル:メタノール=9:1).

【0169】

第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-3-ヒドロキシアダマンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-3-ヒドロキシアダマンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(37.4 mg)から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-3-ヒドロキシアダマンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(21.9 mg)を得た。

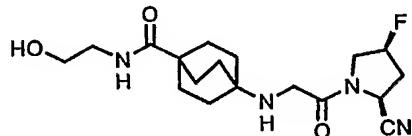
MS (FAB⁺) m/z: 473 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂H₃N₄O₃ (MH⁺): calcd, 473.2928; found, 473.2952.

【实施例3.5】

[0170]

[化 4 2]



(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N- [4-(N-2-ヒドロキシエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0 1 7 1】

第一工程

第一回
 $(2S, 4S) - 1 - [[N-\text{ベンジルオキシカルボニル}-N - [4 - (N-2-\text{ヒドロキシエチルアミノ}) \text{カルボニルビシクロ}[2.2.2]\text{オクト-1-イル}] \text{アミノ}] \text{アセチル} - 4 - \text{フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成}$

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg)および2-アミノエタノール(6.9 mg)から、(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-2-ヒドロキシエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(27.2 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 501 (MH⁺).

Rf 0.31 (ジクロロメタン:メタノール = 15:1).

[0172]

第二工程

実施例5と同様にして、(2S, 4S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4-(N-2-ヒドロキシエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(25.0 mg)から、(2S, 4S) - 4-フルオロ-1 - [[N- [4-(N-2-ヒドロキシエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(12.2 mg)を得た。

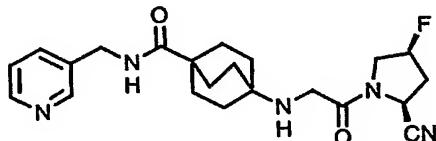
MS (FAB⁺) m/z: 367 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₁₈H₂₈FN₄O₃ (MH⁺): calcd, 367.2145; found, 367.2150.

【实施例 3-6】

【0173】

【化 4 3】



(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-3-ピリジルメチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-

2-カルボニトリルの合成

【0174】

第一工程

(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - (N-3-ピリジルメチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - (ベンゾトリアゾール-1-イル) オキシカルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50.0 mg) および3-ピリジルメチルアミン (12.0 μ l) から、(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - (N-3-ピリジルメチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (36.2 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 548 (MH⁺).

Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール = 15 : 1).

【0175】

第二工程

(2 S, 4 S) - 4-フルオロ-1 - [[N - [4 - (N-3-ピリジルメチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - (N-3-ピリジルメチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (34.6 mg) から、(2 S, 4 S) - 4-フルオロ-1 - [[N - [4 - (N-3-ピリジルメチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリル (14.0 mg) を得た。

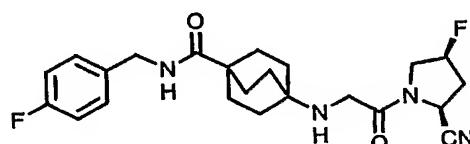
MS (FAB⁺) m/z: 414 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₂H₂₉FN₅O₂ (MH⁺): calcd, 414.2305; found, 414.2311.

【実施例37】

【0176】

【化44】



(2 S, 4 S) - 4-フルオロ-1 - [[N - [4 - (N-4-フルオロベンジルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0177】

第一工程

(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - (N-4-フルオロベンジルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - (ベンゾトリアゾール-1-イル) オキシカルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50.0 mg) および4-フルオロベンジルアミン (13.0 μ l) から、(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N - [4 - (N-4-フルオロベンジルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロ

ピロリジン-2-カルボニトリル (38.3 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 565 (MH⁺).

Rf 0.48 (酢酸エチル:メタノール = 20 : 1).

【0178】

第二工程

(2S, 4S) - 4-フルオロ-1- [[N- [4- (N-4-フルオロベンジルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S) - 1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (N-4-フルオロベンジルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (35.3 mg) から、(2S, 4S) - 4-フルオロ-1- [[N- [4- (N-4-フルオロベンジルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリル (17.3 mg) を得た。

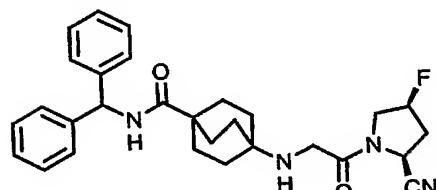
MS (FAB⁺) m/z: 431 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₃H₂₉F₂N₄O₂ (MH⁺): calcd, 431.2259; found, 431.2246.

【実施例38】

【0179】

【化45】



(2S, 4S) - 1- [[N- [4- (N-ジフェニルメチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0180】

第一工程

(2S, 4S) - 1- [[N- [4- (N-ジフェニルメチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] - N-ベンジルオキシカルボニルアミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S) - 1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (ベンゾトリアゾール-1-イル) オキシカルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50.0 mg) およびジフェニルメチルアミン (20.0 μ l) から、(2S, 4S) - 1- [[N- [4- (N-ジフェニルメチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル-N-ベンジルオキシカルボニル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (40.0 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 623 (MH⁺).

Rf 0.63 (酢酸エチル).

【0181】

第二工程

(2S, 4S) - 1- [[N- [4- (N-ジフェニルメチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S) - 1- [[N- [4- (N-ジフェニルメチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル-N-ベンジルオキシカルボニル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (37.4 mg)

から、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(N-ジフェニルメチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(20.3mg)を得た。

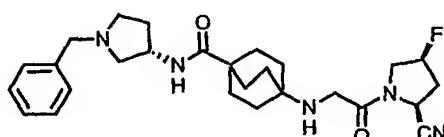
MS (FAB⁺) m/z: 489 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₉H₃₄FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 489.2666; found, 489.2675.

【実施例39】

【0182】

【化46】



(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-[4-[N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0183】

第一工程

(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0mg)および3(S)-アミノ-1-ベンジルピロリジン(20.0μl)から、(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(36.9mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 616 (MH⁺).

Rf 0.25 (ジクロロメタン:メタノール=20:1).

【0184】

第二工程

(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-[4-[N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、((2S, 4S, 3'S)-1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(34.5mg)から、(2S, 4S, 3'S)-1-[[N-[4-[N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(11.7mg)を得た。

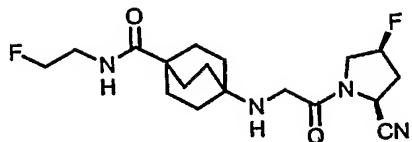
MS (FAB⁺) m/z: 482 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₇H₃₇FN₅O₂ (MH⁺): calcd, 482.2931; found, 482.2926.

【実施例40】

【0185】

【化47】



(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[(N-[4-(N-2-フルオロエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0186】

第一工程

(2S, 4S)-1-[[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-2-フルオロエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例13と同様にして、(2S, 4S)-1-[[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-2-フルオロエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg)および2-フルオロエチルアミン塩酸塩(11.2 mg)から、(2S, 4S)-1-[[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-2-フルオロエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(33.9 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 503 (MH⁺).

Rf 0.33 (酢酸エチル:メタノール=15:1).

【0187】

第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[(N-[4-(N-2-フルオロエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-4-フルオロベンジルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(32.0 mg)から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[(N-[4-(N-2-フルオロエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(14.2 mg)を得た。

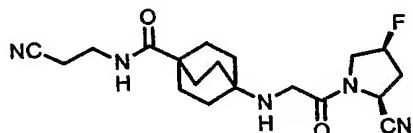
MS (FAB⁺) m/z: 369 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₁₈H₂₇F₂N₄O₂ (MH⁺): calcd, 369.2102; found, 369.2103.

【実施例41】

【0188】

【化48】



(2S, 4S)-1-[[(N-[4-(N-2-シアノエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0189】

第一工程

(2S, 4S)-1-[[(N-[4-(N-2-シアノエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ)-N-ベンジルオキシカルボニルアミノ]アセチル

1-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg)および2-シアノエチルアミン(9.0 μ l)から、(2S, 4S)-1-[N-[4-(N-2-シアノエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル-N-ベンジルオキシカルボニル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(29.1 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 510 (MH⁺).

Rf 0.40 (酢酸エチル:メタノール = 9 : 1).

[0190]

第二工程

第一工業

$$(2S, 4S) - 1 - [[N - [4 - (N - 2 - \text{シアノエチルアミノ}) \text{カルボニルビシグロ [2. 2. 2] オクト-1-イル}] \text{アミノ}] \text{アセチル} - 4 - \text{フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成}$$

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[N-[4-(N-2-シアノエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル-N-ベンジルオキシカルボニル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(25.2 mg)から、(2S, 4S)-1-[N-[4-(N-2-シアノエチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(14.5 mg)を得た。

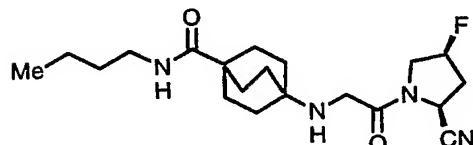
MS (FAB⁺) m/z: 376 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₁₉H₂₇FN₅O₂ (MH⁺): calcd, 376.2149; found, 376.2161.

【寒施例 4-2】

[0191]

[化4 9]



(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-ブチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0192]

第一工程

第一回
 $(2S, 4S)-1-[N\text{-ベンジルオキシカルボニル}-N-[4-(N\text{-ブチルアミノ})\text{カルボニルビシクロ}[2.2.2]\text{オクト-1-イル}]アミノ]アセチル]-4\text{-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成}$

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-
- [4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オ
クト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0mg)
およびブチルアミン(11.5μl)から、(2S, 4S)-1-[N-ベンジ
ルオキシカルボニル-N- [4-(N-ブチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]
]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリ
ル(44.0mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 513 (MH⁺).

Rf 0.25 (酢酸エチル).

[0193]

第二工程

(2S, 4S) - 4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-ブチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S) - 1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-ブチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(37.0 mg)から、(2S, 4S) - 4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-ブチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(22.8 mg)を得た。

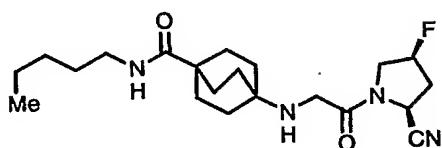
MS (FAB⁺) m/z: 379 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₀H₃₂FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 379.2509; found, 379.2504.

【実施例4 3】

【0194】

【化50】



(2S, 4S) - 4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-ベンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0195】

第一工程

(2S, 4S) - 1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-ベンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S) - 1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg)およびベンチルアミン(15.0 μ l)から、(2S, 4S) - 1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-ベンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(39.6 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 527 (MH⁺).

Rf 0.43 (酢酸エチル:メタノール=20:1).

【0196】

第二工程

(2S, 4S) - 4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-ベンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

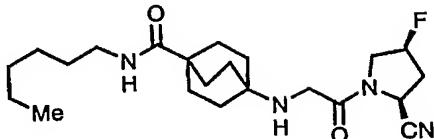
実施例5と同様にして、(2S, 4S) - 1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-ベンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(37.6 mg)から、

(2S, 4S) - 4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-ベンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(21.4 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 393 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₁H₃₄FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 393.2666; found, 393.2633.

【実施例4 4】

【0197】
【化51】

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[(N-[4-(N-ヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0198】

第一工程

(2S, 4S)-1-[[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-ヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg)およびヘキシルアミン(15.0 μ l)から、(2S, 4S)-1-[[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-ヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(42.7 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 541 (MH⁺).

Rf 0.45 (酢酸エチル:メタノール=20:1).

【0199】

第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[(N-[4-(N-ヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-ヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(41.0 mg)から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[(N-[4-(N-ヘキシルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(24.5 mg)を得た。

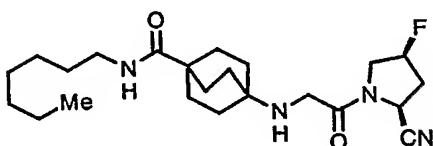
MS (FAB⁺) m/z: 407 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₂H₃₆FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 407.2822; found, 407.2794.

【実施例45】

【0200】

【化52】



(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[(N-[4-(N-ヘプチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0201】

第一工程

(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4 - (N-ヘプチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4 - (ベンゾトリアゾール-1-イル) オキシカルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50.0 mg) およびヘプチルアミン (20.0 μ l) から、(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4 - (N-ヘプチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (42.9 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 555 (MH⁺).

Rf 0.45 (酢酸エチル).

【0202】

第二工程

(2 S, 4 S) - 4 - フルオロ-1 - [[N- [4 - (N-ヘプチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4 - (N-ヘプチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (39.7 mg) から、(2 S, 4 S) - 4 - フルオロ-1 - [[N- [4 - (N-ヘプチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリル (22.2 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 421 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₃H₃₈FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 421.2979; found, 421.3002.

【実施例4 6】

【0203】

【化53】



(2 S, 4 S) - 4 - フルオロ-1 - [[N- [4 - (N-オクチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0204】

第一工程

(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4 - (N-オクチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4 - (ベンゾトリアゾール-1-イル) オキシカルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50.0 mg) およびオクチルアミン (15.0 μ l) から、(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4 - (N-オクチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (42.4 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 569 (MH⁺).

Rf 0.50 (酢酸エチル:メタノール=20:1).

【0205】

第二工程

(2S, 4S) - 4-フルオロ-1- [[N- [4- (N-オクチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S) - 1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (N-オクチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(41.1 mg)から、(2S, 4S) - 4-フルオロ-1- [[N- [4- (N-オクチルアミノ) カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリル(17.2 mg)を得た。

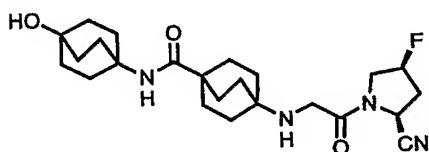
MS (FAB⁺) m/z: 435 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₄H₄₀FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 435.3135; found, 435.3160.

【実施例47】

【0206】

【化54】



(2S, 4S) - 4-フルオロ-1- [[N- [4- [N- (4-ヒドロキシビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル) アミノ] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0207】

第一工程

(2S, 4S) - 1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- [N- (4-ヒドロキシビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル) アミノ] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S) - 1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- (ベンゾトリアゾール-1-イル) オキシカルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg)および4-アミノビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-オール(13.5 mg)から、(2S, 4S) - 1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- [N- (4-ヒドロキシビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル) アミノ] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(31.2 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 581 (MH⁺).

Rf 0.38 (酢酸エチル:メタノール=9:1).

【0208】

第二工程

(2S, 4S) - 4-フルオロ-1- [[N- [4- [N- (4-ヒドロキシビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル) アミノ] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S) - 1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- [N- (4-ヒドロキシビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル) アミノ] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(28.0 mg)から、(2S, 4S) - 4-フルオロ-1- [[N- [4- [N- (4-ヒドロキシビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル) アミ

ノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(11.9 mg)を得た。

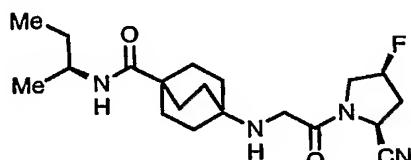
MS (FAB⁺) m/z: 447 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₄H₃₆FN₄O₃ (MH⁺): calcd, 447.2771; found, 447.2798.

【実施例48】

【0209】

【化55】



(2S, 4S, 1'S) - 4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0210】

第一工程

(2S, 4S, 1'S) - 1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S) - 1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(350.0 mg)および1(S)-メチルプロピルアミン(80.0 μ l)から、(2S, 4S, 1', S) - 1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(296.9 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 513 (MH⁺).

Rf 0.38 (酢酸エチル:メタノール=20:1).

【0211】

第二工程

(2S, 4S, 1'S) - 4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S, 1', S) - 1-[[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(294.0 mg)から、(2S, 4S, 1', S) - 4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクトー1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(172.4 mg)を得た。

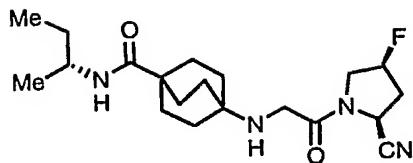
MS (FAB⁺) m/z: 379 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₀H₃₂FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 379.2509; found, 379.2469.

【実施例49】

【0212】

【化56】



(2S, 4S, 1', R)-4-フルオロ-1-[[(N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0213】

第一工程

(2S, 4S, 1', R)-1-[[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(350.0 mg)および1(R)-メチルプロピルアミン(80.0 μ l)から、(2S, 4S, 1', R)-1-[[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(292.4 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 513 (MH⁺).

Rf 0.38 (酢酸エチル:メタノール=20:1).

【0214】

第二工程

(2S, 4S, 1', R)-4-フルオロ-1-[[(N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S, 1', R)-1-[[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(290.0 mg)から、(2S, 4S, 1', R)-4-フルオロ-1-[[(N-[4-(N-1-メチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(158.3 mg)を得た。

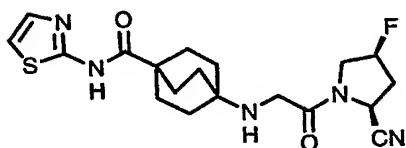
MS (FAB⁺) m/z: 379 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₀H₃₂FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 379.2509; found, 379.2477.

【実施例50】

【0215】

【化57】



(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[(N-[4-[N-(2-チアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(2S, 4S)-1-[[(N-(4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(30.0 mg)

および1-ヒドロキシベンゾトリアゾールをN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 ml)に溶解して、2-アミノチアゾール(18.6 mg)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(53.4 mg)を加えた後、室温で15時間攪拌した。

溶媒を減圧留去した残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(展開溶媒：ジクロロメタン：メタノール=9:1)により精製して、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[N-[4-[N-(チアゾール-2-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(17.4 mg)を得た。

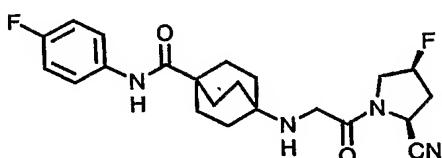
MS (FAB⁺) m/z: 406 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₁₉H₂₅FN₅O₂S(MH⁺): calcd, 406.1713; found, 406.1695.

【実施例 5 1】

【0216】

【化58】



(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[N-[4-[N-(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(2S, 4S)-1-[N-(4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(30.0 mg)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾールをN, N-ジメチルホルムアミド(1.0 ml)に溶解して、氷冷下で1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(53.4 mg)を加えた後、室温に昇温して1時間攪拌した。次いで4-フルオロアニリン(17.8 μ l)を加えて2時間攪拌した。溶媒を減圧留去した残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(展開溶媒：ジクロロメタン：メタノール=4:1)により精製して、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[N-[4-[N-(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(14.6 mg)を得た。

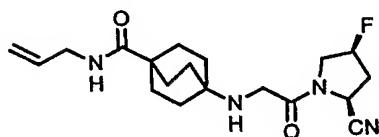
MS (FAB⁺) m/z: 417 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₂H₂₇F₂N₄O₂ (MH⁺): calcd, 417.2102; found, 417.2078.

【実施例 5 2】

【0217】

【化59】



(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[N-[4-[N-(2-プロペニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例 5 1 と同様にして、(2S, 4S)-1-[N-(4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(30.0 mg)およびアリルアミン(14.0 μ l)から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[N-[4-[N-(2-プロペニル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(15.7 mg)を得た。

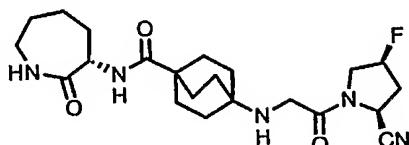
MS (FAB⁺) m/z: 363 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₁₉H₂₈FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 363.2196; found, 363.2172.

【実施例53】

【0218】

【化60】



(2S, 4S, 3'S) - 4-フルオロ-1- [[N- [4- [N- (2-オキソ-1-アザシクロヘプチル-3-イル) アミノ] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0219】

第一工程

(2S, 4S, 3'S) - 1- [[N-ベンジルオキシカルボニル- [4- [N- (2-オキソ-1-アザシクロヘプチル-3-イル) アミノ] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例13と同様にして、(2S, 4S) - 1- [[N-ベンジルオキシカルボニル- N- [4- (ベンゾトリアゾール-1-イル) オキシカルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50.0 mg) および (S)-5-アミノ-e-カプロラクタム塩酸塩 (18.6 mg) から、(2 (2S, 4S, 3'S) - 1- [[N-ベンジルオキシカルボニル- [4- [N- (2-オキソ-1-アザシクロヘプチル-3-イル) アミノ] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (30.3 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 568 (MH⁺).

Rf 0.38 (酢酸エチル:メタノール = 5 : 1).

【0220】

第二工程

(2S, 4S, 3'S) - 4-フルオロ-1- [[N- [4- [N- (2-オキソ-1-アザシクロヘプチル-3-イル) アミノ] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S, 3'S) - 1- [[N-ベンジルオキシカルボニル- [4- [N- (2-オキソ-1-アザシクロヘプチル-3-イル) アミノ] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (28.2 mg) から、(2S, 4S, 3'S) - 4-フルオロ-1- [[N- [4- [N- (2-オキソ-1-アザシクロヘプチル-3-イル) アミノ] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリル (13.0 mg) を得た。

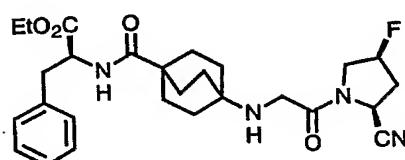
MS (FAB⁺) m/z: 434 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₂H₃₃FN₅O₃ (MH⁺): calcd, 434.2567; found, 434.2566.

【実施例54】

【0221】

【化61】



(2 S, 4 S, 1' S) - 4-フルオロ-1-[[N- [4-[N- (1-エトキシカルボニル-2-フェニルエチル) アミノ]カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0222】

第一工程

(2 S, 4 S, 1' S) - 1-[[N-ベンジルオキシカルボニル- [4-[N- (1-エトキシカルボニル-2-フェニルエチル) アミノ]カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例 13 と同様にして、(2 S, 4 S) - 1-[[N-ベンジルオキシカルボニル- [4-[N- (1-エトキシカルボニル-2-フェニルエチル) アミノ]カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (50.0 mg) および L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩 (26.0 mg) から、(2 S, 4 S, 1' S) - 1-[[N-ベンジルオキシカルボニル- [4-[N- (1-エトキシカルボニル-2-フェニルエチル) アミノ]カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (55.0 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 633 (MH⁺).

Rf 0.48 (酢酸エチル).

【0223】

第二工程

(2 S, 4 S, 1' S) - 1-[[N- [4-[N- (1-エトキシカルボニル-2-フェニルエチル) アミノ]カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例 5 と同様にして、(2 S, 4 S, 3' S) - 1-[[N-ベンジルオキシカルボニル- [4-[N- (1-エトキシカルボニル-2-フェニルエチル) アミノ]カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (53.0 mg) から、(2 S, 4 S, 3' S) - 1-[[N- [4-[N- (1-エトキシカルボニル-2-フェニルエチル) アミノ]カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (16.0 mg) を得た。

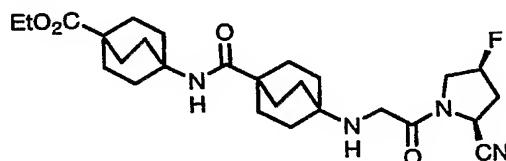
MS (FAB⁺) m/z: 499 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₇H₃₆FN₄O₄ (MH⁺): calcd, 499.2721; found, 499.2729.

【実施例 5 5】

【0224】

【化 6 2】



(2 S, 4 S) - 4-フルオロ-1-[[N- [4-[N- (4-エトキシカルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル) アミノ]カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0225】

第一工程

(2 S, 4 S) - 1-[[N-ベンジルオキシカルボニル- [4-[N- (4-エトキシカルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル) アミノ]カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg)および4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸エチル(22.3 mg)から、(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[N-(4-エトキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(40.7 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 637 (MH⁺).

Rf 0.40 (酢酸エチル).

〔0226〕

第二工程

第一工位

$$(2S, 4S)-4-\text{フルオロ}-1-[[N- [4-[N- (4-\text{エトキシカルボニルビシクロ [2.2.2] オクト-1-イル) アミノ] カルボニルビシクロ [2.2.2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリルの合成$$

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[N-(4-エトキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(38.7 mg)から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[N-[4-[N-(4-エトキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(22.3 mg)を得た。

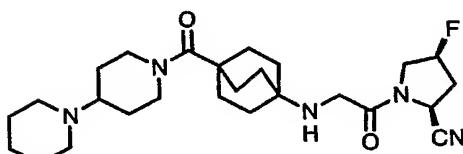
MS (FAB⁺) m/z: 503 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₇H₄₀FN₄O₄ (MH⁺): calcd, 503.3034; found, 503.3080.

【实施例 5 6】

[0227]

【化 6 3】



(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

[0228]

第一工程

(2S, 4S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4-[4-(ピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル]カルボニルビシクロ [2.2.2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4 - フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg)および4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン(22.0 mg)から、(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(44.9 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 608 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₃₄H₄₇FN₅O₄ (MH⁺): calcd, 608.3612; found, 608.3583.

[0229]

第二工程

(2 S, 4 S) - 4-フルオロ-1- [[N- [4- [4- (ピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例 5 と同様にして、(2 S, 4 S) - 1- [[N-ベンジルオキシカルボニル-N- [4- [4- (ピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (44.9 mg) から、(2 S, 4 S) - 4-フルオロ-1- [[N- [4- [4- (ピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリル (15.5 mg) を得た。

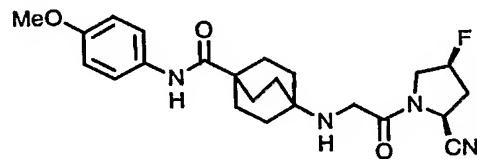
MS (FAB⁺) m/z: 474 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₆H₄₁FN₅O₂ (MH⁺): calcd, 474.3244; found, 474.3234.

【実施例 5 7】

【0230】

【化64】



(2 S, 4 S) - 4-フルオロ-1- [[N- [4- [4- (4-メトキシフェニル) アミノ] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例 5 1 と同様にして、(2 S, 4 S) - 1- [[N- (4-カルボキシビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル) アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (30.0 mg) および 4-メトキシフェニルアニリン (22.9 mg) から、(2 S, 4 S) - 4-フルオロ-1- [[N- [4- [4- (4-メトキシフェニル) アミノ] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリル (19.7 mg) を得た。

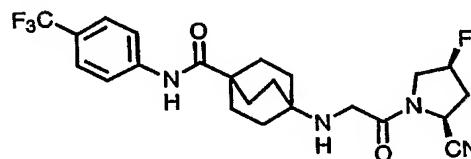
MS (FAB⁺) m/z: 429 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₃H₃₀FN₄O₃ (MH⁺): calcd, 429.2302; found, 429.2330.

【実施例 5 8】

【0231】

【化68】



(2 S, 4 S) - 4-フルオロ-1- [[N- [4- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) アミノ] カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(2 S, 4 S) - 1- [[N- (4-カルボキシビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル) アミノ] アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (30.0 mg) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) に溶解して、氷冷下で 1- (3-ジメチルアミノプロピル) - 3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (53.4 mg) を加えた後、室温に昇温して 1 時間攪拌した。次いで 4-トリフルオロメチルアニリン (23.0 μ l) を加えて 12 時間攪拌した。さらにジメチルアミノピリジン (チルアニリン (23.0 μ l) を加えて 12 時間攪拌した。

11.3 mg) を加えて 24 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ジクロロメタン: メタノール = 4: 1) により精製して、(2 S, 4 S) -4-フルオロ-1-[[N- [4-[N- (4-トリフルオロメチルフェニル) アミノ]カルボニルビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル] アミノ] アセチル] ピロリジン-2-カルボニトリル (10.1 mg) を得た。

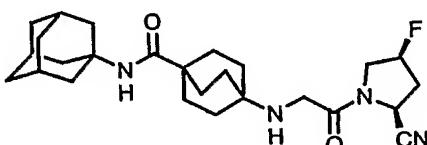
MS (FAB⁺) m/z: 467 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₃H₂₇F₄N₄O₂ (MH⁺): calcd, 467.2070; found, 467.2051.

【案例 5.9】

设施内 3 3 1

6232



(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[N-[4-(N-アダマンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0233】

第一工程

(2 S, 4 S) - 1 - [[N-ベンジルオキシカルボニル-N-] 4 - (N-アダマンテルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル] - 4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例4と同様にして、(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[(4-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(50.0 mg)およびアダマンタミン(17.1 mg)から、(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[(4-(N-アダマンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(38.2 mg)を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 591 (MH⁺).

Rf 0.30 (酢酸エチル:ヘキサン = 4 : 1).

[0 2 3 4]

第二工程

ルボニトリルの合成
カルボニル基の導入

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-アダマンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(36.2mg)から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[N-[4-(N-アダマンチルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル(17.4mg)を得た

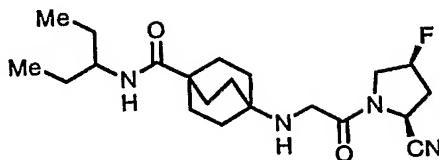
MS (FAB⁺) m/z: 457 (MH⁺);

HRMS (FAB⁺) for C₂₆H₃₈FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 457.2979; found, 457.2990.

HRMS (FAB⁺) T

实施例 001

【化70】



(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[(N-[4-(N-1-エチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ)アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

【0236】

第一工程

(2S, 4S)-1-[[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-エチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ)アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(2S, 4S)-1-[[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ)アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (40.0 mg) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾールをN, N-ジメチルホルムアミド (0.8 ml) に溶解し、氷冷下で1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (41.9 mg) を加えた後、室温に昇温して2時間搅拌した。次いで1-エチルプロピルアミン (13.2 μ l) を加えて17時間搅拌した。溶媒を減压留去して、残渣をジクロロメタンに溶解し、有機層を0.1N塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル) により精製して得た。

MS (FAB⁺) m/z: 527 (MH⁺).

Rf 0.33 (酢酸エチル).

【0237】

第二工程

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[(N-[4-(N-1-エチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ)アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

実施例5と同様にして、(2S, 4S)-1-[[(N-ベンジルオキシカルボニル-N-[4-(N-1-エチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ)アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (46.0 mg) から、(2S, 4S)-4-フルオロ-1-[[(N-[4-(N-1-エチルプロピルアミノ)カルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ)アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (22.5 mg) を得た。

MS (FAB⁺) m/z: 393 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₁H₃₄FN₄O₂ (MH⁺): calcd, 393.2666; found, 393.2670.

【0238】

＜試験例1＞[ジペプチジルペプチダーゼIV活性阻害試験]

基質であるH-Gly-Pro-AMC (7-アミノ-4-メチルクマリン)・HBrが血漿ジペプチジルペプチダーゼIVにより分解されて遊離するAMC濃度を蛍光強度により測定した。

【0239】

方法

平底96穴プレートを用いて、生理食塩水で8倍希釈した血漿20 μ Lに化合物を溶解

出証特2005-3028345

させた緩衝液 (25 mmol/L ヘペス、140 mmol/L 塩化ナトリウム、1% ウシ血清アルブミン、80 mmol/L 塩化マグネシウム・6水和物、pH 7.4) 20 μL を添加し室温で5分間放置した後、0.1 mmol/L の H-Gly-Pro-Ala 溶液 10 μL を添加して反応を開始した。遮光下室温で20分間放置した後、25% 酢酸溶液 20 μL を添加して反応を停止させた。遊離した AMC 濃度を、蛍光プローティーダーを用いて 355 nm で励起させた時の 460 nm の蛍光強度を測定した。得られた結果から 50% 阻害濃度 (IC50 値) をプリズム 3.02 (グラフパッド ソフトウェア) を用いて算出した。結果を表1に記載した。

【0240】

【表1】

表1：インビトロジペプチジルペプチダーゼIV阻害活性

| 試験化合物 | IC50 (nmol/L) |
|--------|---------------|
| 実施例 1 | 0.89 |
| 実施例 8 | 0.83 |
| 実施例 16 | 0.082 |
| 実施例 52 | 0.057 |
| 化合物 A | 3.3 |

化合物 A : (2S)-1-[(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アミノ]アセチル] -2-シアノピロリジン (LAF-237)

【0241】

＜試験例 2＞[経口投与におけるマウスのジペプチジルペプチダーゼ IV活性阻害試験]
カルボキシメチルセルロースナトリウム塩を用いて化合物を 0.1 mg/m 0.3% の濃度で懸濁し、8週齢の雄性 ICR マウス (日本チャールスリバーリー) に 10 mL/kg で経口投与した。投与前および投与後 30 分に EDTA・2K 处理毛細管を用いて尾静脈から採血を行い、採取した各血液を 600 回転で 2 分間遠心分離して血漿を得た。静脈から採血を行い、採取した各血液を 600 回転で 2 分間遠心分離して血漿を得た。試験例 1 と同様の方法を用いて、酵素活性を測定した。投与前の酵素活性値からの減少率を阻害率として算出した [阻害率 = {(投与前値 - 投与後値) ÷ 投与後値} × 100]。結果を表2に記載した。

【0242】

【表2】

表2：経口投与におけるマウスの血漿中ペプチジルペプチダーゼIV活性阻害率

| 試験化合物 | 阻害率 (%) |
|--------|---------|
| 実施例 1 | 71 |
| 実施例 9 | 87 |
| 実施例 15 | 66 |
| 実施例 30 | 77 |
| 実施例 52 | 70 |
| 化合物 A | 81 |

化合物 A : (2S)-1-[(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アミノ]アセチル] -2-シアノピロリジン (LAF-237)

【0243】

＜試験例 3＞[薬剤性白血球減少症に対する薬効評価試験]

本発明化合物の薬剤性白血球減少症に対する薬効評価実験を Okabe らの方法 (薬理と治療、19巻、6号、55頁、1991年) に準じて行った。8週齢の雄性 ICR 系マウス (日本チャールスリバーリー) を用いて、Day 0 にシクロホスファミド (200 mg/kg) を単回腹腔内投与した。翌日から対照群には生理食塩水

を投与し、薬物投与群には本発明化合物（1～200mg/kg）を1日1～2回、5日間経口投与した。試験開始から2, 4, 6, および8日後にそれぞれ採血を行い、白血球数を経時的に測定し、シクロホスファミド投与前の白血球数をコントロールとすることによって、本発明化合物の薬剤性白血球減少症に対する薬効を評価した。

【0244】

＜試験例4＞[血中G-CSF濃度の増加作用試験]

7週齢の雄性ICR系マウス（日本チャールスリバー）を用いて、対照群には生理食塩水を投与し、薬物投与群には本発明化合物（1～200mg/kg）を1日1～2回、5日間経口投与した。投与終了翌日に麻酔下で採血し、マウスG-CSF ELSA測定キット（R&D SYSTEM社）を用いて血漿中のG-CSF濃度を測定した。

【産業上の利用可能性】

【0245】

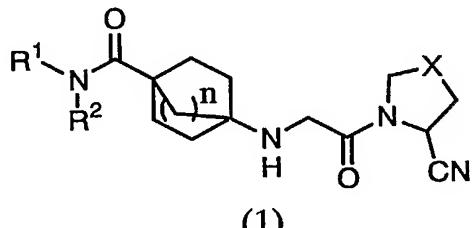
本願化合物は、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規なビシクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩である。本願化合物を有効成分として含有する医薬組成物は、糖尿病およびその合併症の予防および/または治療剤あるいはDPP-IVが関与する疾患に対する予防および/または治療剤として有用である。

【書類名】要約書

【課題】 優れたDPP-IV阻害活性を有する新規なビシクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩を提供する。

【解決手段】 一般式 (1)

【化1】



で表される新規なビシクロアミド誘導体、または薬理学的に許容されるその塩（具体例：(2S, 4S)-1-[[[(4-カルバモイルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル）。

【選択図】 なし

特願 2004-041407

出願人履歴情報

識別番号 [000001395]

1. 変更年月日 1990年 8月27日

[変更理由] 新規登録

住所 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
氏名 杏林製薬株式会社